

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 7 月 24 日 (24.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/059889 A1

(51) 国際特許分類: C07D 233/64, 497/04

(MIKI,Shokyo) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府 豊中市 本町 9 丁目 3 番 2 2 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00092

(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 9 日 (09.01.2003)

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA,Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-3821 2002 年 1 月 10 日 (10.01.2002) JP  
特願2002-279438 2002 年 9 月 25 日 (25.09.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修町 四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

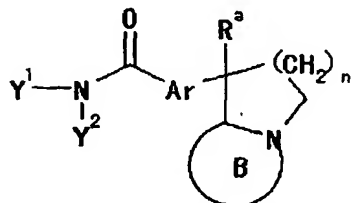
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川上 淳一 (KAWAKAMI,Jun-ichi) [JP/JP]; 〒630-0245 奈良県 生駒市 北新町 4 番 6-301 号 Nara (JP). 中本 幸治 (NAKAMOTO,Koji) [JP/JP]; 〒581-0866 大阪府 八尾市 東山本新町 1 丁目 5 番 7 号 Osaka (JP). 怒和 蔚 (NUWA,Shigeru) [JP/JP]; 〒666-0111 兵庫県 川西市 大和東 1 丁目 10 番地 15 号 Hyogo (JP). 半田 尚史 (HANDA,Syoji) [JP/JP]; 〒565-0823 大阪府 吹田市 山田南 50 番 A-301 号 Osaka (JP). 三木 正敬

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING FUSED IMIDAZOLE COMPOUND, REFORMATSKY REAGENT IN STABLE FORM, AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾール化合物の製造方法、ならびに安定な形態のリフォルマツキー試薬およびその製造方法



(I)

formula (I): (I) wherein the symbols have the same meanings as defined in the description. In the Reformatsky reaction, a stable solution of the compound represented by  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  or crystals of the compound represented by  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$  are useful.

(57) Abstract: A process for industrially advantageously producing a steroid  $\text{C}_{17,20}$ -lyase inhibitor represented by the following general formula (I); and a Reformatsky reagent in a stable form which is suitable for use in the production process. Either a specific  $\beta$ -hydroxy ester compound derivative obtained from a specific carbonyl compound by the Reformatsky reaction or a salt of the compound is reduced in the presence of a metal/hydrogen complex compound and a metal halide and then subjected to ring closure to thereby obtain a compound represented by the general

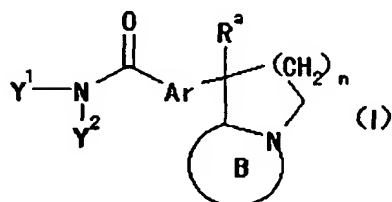
[続葉有]



## (57) 要約:

本発明は、下記一般式 (I) で表されるステロイド $C_{17, 20}$ リアーゼ阻害剤の工業的に有利な製造方法、ならびにその製造方法に適した安定な形態のリフォルマツキー試薬を提供する。

特定のカルボニル化合物からリフォルマツキー反応により得られた特定の $\beta$ -ヒドロキシエステル化合物誘導体またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、次いで、閉環反応に付すことによって、一般式 (I)



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物を得る。上記リフォルマツキー反応において、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ で表される化合物の安定な溶液または $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を用いるのが有用である。

## 明 細 書

縮合イミダゾール化合物の製造方法、ならびに  
安定な形態のリフォルマツキー試薬およびその製造方法

5

## 発明の分野

本発明は、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤品として有用な縮合イミダゾール化合物およびその製造中間体の工業的に有用な製造方法に関する。

10

さらに、本発明は、安定な形態のリフォルマツキー試薬および安定形態のリフォルマツキー試薬を高い再現性で製造する方法に関する。より詳しくは、本発明による安定な形態のリフォルマツキー試薬は、安定なリフォルマツキー試薬の溶液およびリフォルマツキー試薬の結晶を含む。

## 発明の背景

15

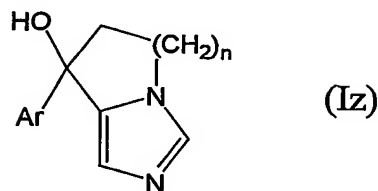
従来の技術

20

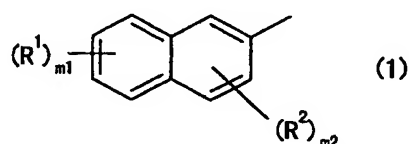
25

性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンは細胞の分化・増殖をはじめとして多彩な生理活性を有している。一方、ある種の疾患ではアンドロゲンやエストロゲンが増悪因子として作用することが明らかになっている。生体内におけるアンドロゲンの生合成においてステロイド $C_{17,20}$ リアーゼがその最終段階に関与していることが知られている。すなわち、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼは、コレステロールから生成する $17\alpha$ -ヒドロキシプレグネノロンおよび $17\alpha$ -ヒドロキシprogesteroneを基質として、デヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼを阻害する薬剤は、アンドロゲンの生成を抑制するとともにアンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲンやエストロゲンを増悪因子とする疾患の予防および治療薬として有用である。アンドロゲンまたはエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子宮癌、卵巣癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、多嚢胞性卵巣症候群等が挙げられる。

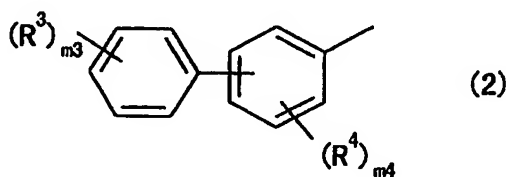
下記一般式 (I z)



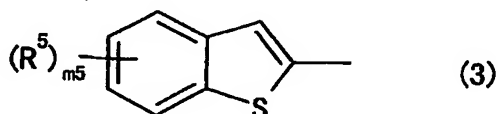
(式中、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物またはその塩は安全性が高くすぐれたステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤として有用である。特に $Ar$ が下記一般式



(式中、 $m_1$ は1ないし4の整数を、 $m_2$ は0ないし3の整数を示し、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基、下記一般式:



(式中、 $m_3$ は1ないし5の整数を、 $m_4$ は0ないし4の整数を示し、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基または下記一般式:





(式中、 $m$  は 1 ないし 4 の整数を示し、 $R^5$  は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基であり、1)  $R^1$  もしくは  $R^2$ 、2)  $R^3$  もしくは  $R^4$  または 3)  $R^5$  が、置換または無置換のアミド基である前記一般式 (I z) で表される化合物は有用である。

ところで水素化ホウ素ナトリウムを用いて、カルボン酸エステルをアルコールに還元する方法としては以下の技術が知られている。1) 水素化ホウ素ナトリウムおよび塩化カルシウム存在下、エステルをテトラヒドロフランまたはアルコール溶媒で還元する方法 (「ネイチャー (Nature)」、1955 年、第 175 巻、p. 346 ; 「オルガニック・プロセス・リサーチ・アンド・ディベロップメント (Org. Pro. Res. & Develp.)」、2001 年、第 5 巻、p. 122-126 ; 特開 2000-239202 号公報)、2) 水素化ホウ素ナトリウム存在下、エステルの  $t$ -ブタノール溶液にメタノールを滴下する方法 (「シンセティック・コミュニケーション (Synthetic Com.)」、1982 年、第 12 巻、p. 463-467 ; 「有機合成化学」、第 45 巻、1987 年、p. 1148)、3) 水素化ホウ素ナトリウム、塩化亜鉛および三級アミン存在下、エステルをテトラヒドロフラン溶媒で還元する方法などが開示されている。

リフォルマツキー反応は  $\beta$ -ヒドロキシ酸およびその誘導体の合成に有用な反応であり、その詳細は、「オルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)」、1975 年、第 22 巻、p. 423 ; 「シンセシス (Synthesis)」、1989 年、p. 571 ; 「アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)」、1993 年、第 32 巻、p. 164 ; 「アルドリッチミカ・アクタ (Aldrichimica Acta)」、2000 年、第 33 巻、p. 52 等に記載されている。

リフォルマツキー反応によれば、 $\alpha$ -ブロモエステルを金属亜鉛の存在下アルデヒドやケトンのようなカルボニル化合物と反応させて  $\beta$ -ヒドロキシエステル

を生成することができ、さらに、これを加水分解すれば対応するβ-ヒドロキシ酸を得ることができる。出発物質であるエステルやカルボニル化合物を適当に選択することによって、非常に広範囲の複雑なβ-ヒドロキシエステルやβ-ヒドロキシ酸を合成することができる。

- 5        加えて、近年、不斉合成への応用も活発になりつつあり、今後ますますリフォルマツキー反応が有用になることは論を待たない。

リフォルマツキー反応に用いるための試薬（リフォルマツキー試薬）として、プロモ酢酸エチルに亜鉛を反応させて生成したプロモ亜鉛酢酸エチルがよく知られている。特に、プロモ亜鉛酢酸エチルの調製についての詳細は、「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910  
10        ; 「ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)」、1987年、第52巻、p. 4796 ; 「オルガノメタリックス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403 ; 「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull. Soc. Chim. Fr.)」、1969年、  
15        p. 2471等に記載されている。

#### 先行技術の開示

特許文献1        : 特開2000-239202号公報

特許文献2        : 特開平11-302287号公報

20        非特許文献1        : 「ネイチャー (Nature)」、1955年、第175巻、p. 346

非特許文献2        : 「オルガニック・プロセス・リサーチ・アンド・ディベロップメント (Org. Pro. Res. & Develp.)」、2001年、第5巻、p. 122-126

25        非特許文献3        : 「シンセティック・コミュニケーション (Synthetic Com.)」、1982年、第12巻、p. 463-467

非特許文献4        : 「有機合成化学」、第45巻、1987年、p. 1148

非特許文献5        : 「オルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)」、1975年、第22巻、p. 423

非特許文献6 : 「シンセシス (Synthesis)」、1989年、p. 571

非特許文献7 : 「アングバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)」、1993年、第32巻、p. 164。

5 非特許文献8 : 「アルドリッチミカ・アクタ (Aldrichimica Acta)」、2000年、第33巻、p. 52

非特許文献9 : 「ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)」、1987年、第52巻、p. 4796

非特許文献10 : 「オルガノメタリクス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403

10 非特許文献11 : 「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull. Soc. Chim. Fr.)」、1969年、p. 2471

非特許文献12 : 「エンサイクロペディア・オブ・リイジェンツ・フォウ・オルガニック・シンセシス (Encyclopedia of Reagents For Organic Synthesis)」、1995年、p. 2402

15 非特許文献13 : 「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)」、1983年、p. 553

非特許文献14 : 「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)」、1943年、第65巻、p. 239

20 非特許文献15 : 「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、1977年、第20巻、p. 721

非特許文献16 : 「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910

25 非特許文献17 : 「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」、1982年、p. 3945

非特許文献18 : 「テトラヘドロン (Tetrahedron)」、1984年、p. 2787

発明が解決しようとする技術的課題

現在まで、前記一般式（I）で表される化合物の工業的に満足のいく製造方法は開発されていない。医薬として有用性の高い前記一般式（I）で表されるステロイドC<sub>17, 20</sub>リアーゼ阻害剤の早期開発が期待されており、本発明の目的は、前記一般式（I）で表されるステロイドC<sub>17, 20</sub>リアーゼ阻害剤およびその製造  
5 中間体の工業的に有利な製造方法を提供することにある。

さらに、本発明者らは、リフォルマツキー試薬のなかでもとりわけ一般的なプロモ亜鉛酢酸エチルを得るべく、従来技術を詳細に調べた。

例えば、「ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull  
10 . Soc. Chim. Fr.)」、1969年、p. 2471には、溶媒として完全に無水であって、メタノールを含有しないメチラールを使用し、反応温度を40℃以上にすれば、リフォルマツキー試薬合成の反応が定量的に進行することが記載されている。しかしながら、好ましい溶媒とされるメチラールは酸性条件に不安定  
15 であること、極めて高純度のメチラールを必要とすること、メチラールは分解して、反応性が高く、発ガン性を有するとされるホルムアルデヒドを生成することなどから、工業実施上好ましくない。さらに、この文献には、テトラヒドロフラン  
20 中でプロモ亜鉛酢酸エチル誘導体を調製した場合、その収率は低いことが記載されている。

また、「モナトシェフテ・フル・ケミ (Monatshefte fur Chemie)」、1953年、p. 910には、工業実施上不利なジエチルエーテルを使用すること  
20 や、プロモ酢酸エステルと亜鉛の混合物にヨウ化メチルマグネシウムを添加して加熱する操作が記載されているが、このような操作を行うと突沸する危険性があり、スケールアップすることは困難である。他にも多数の報告例があるが、比較  
25 的新しい文献を除いて、多くはメチラールかジエチルエーテルを用いて同様の条件下で調製している。

そこで、グリニヤール試薬の調製などでも一般的なテトラヒドロフランを溶媒として用い、これらの文献に準じてプロモ亜鉛酢酸エチルの調製を試みたが、反

応が開始しなかったり、急激に開始したり、あるいは収率が極度に低かったりするなど、再現よく調製することができなかった。反応開始の再現性が低いことや、急激に反応が開始することなどは、工業実施上好ましくない。

5 一般に、リフォルマツキー反応に、またはリフォルマツキー試薬合成に用いる亜鉛を予め洗浄処理することで好結果が得られるとされているが、亜鉛の洗浄処理によっても工業実施上好ましい再現性を得ることはできなかった。

これらの状況から、リフォルマツキー試薬を再現性よく工業的に有利に製造する方法が求められると同時に、得られたリフォルマツキー試薬が実用に耐えるだけの安定性を有することも求められている。

10 ちなみに、「エンサイクロペディア・オブ・リイジェンツ・フォウ・オルガニック・シンセシス (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」、1995年、p. 2402には、ブromo亜鉛酢酸エチルはジエチルエーテル溶液中、低温で数日間しか存在しないと記載されている。

また、「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.)」、1982年、p. 3945 ; 「テトラヘドロン (Tetrahedron)」、1984年、p. 2787には、ブromo亜鉛酢酸 *tert*-ブチルが結晶として単離できたものの、ブromo亜鉛酢酸エチルの結晶化はできなかったことが報告されている。

20 また、「ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)」、1983年、p. 553 ; 「オルガノメタリックス (Organometallics)」、1984年、第3巻、p. 1403には、ブromo亜鉛酢酸 *tert*-ブチル・THF二核錯体 ( $(\text{BrZnCH}_2\text{COOtBu} \cdot \text{THF})_2$ ) が結晶として単離できたものの、ブromo亜鉛酢酸エチルの結晶化はできなかったことが報告されている。

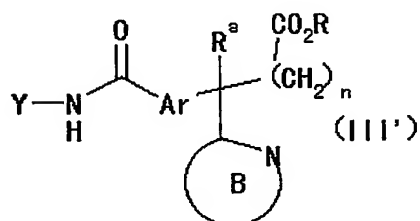
25 ちなみに、ブromo亜鉛酢酸エチルとカルボニル化合物等から得られる反応成績体は、ブromo亜鉛酢酸 *tert*-ブチルから得られる反応成績体とは立体障害や安定性などに差があり、後の誘導反応などにおいて場合によっては異なる反応性を示すものと考えられる。

本発明者らは、前記一般式（I）で表される化合物の製造方法について鋭意研究を重ねた結果、意外にも金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物を使用することにより副反応を押さえてカルボン酸エステルを選択的に還元できることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

5

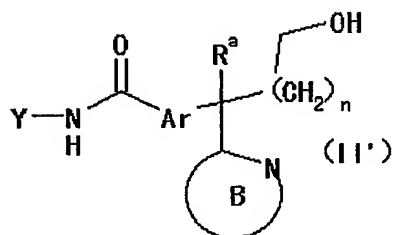
すなわち、本発明は、

(1) 一般式（I I I'）



10

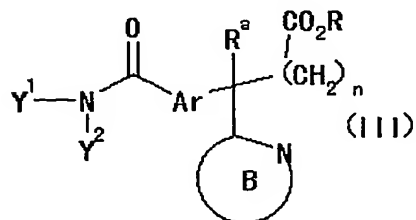
〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Yは水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を還元することを特徴とする、一般式（I I'）



15

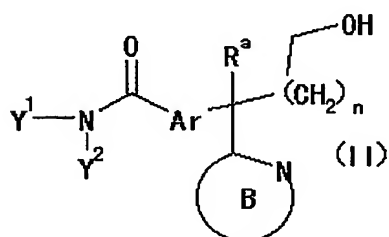
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(2) 一般式（I I I）



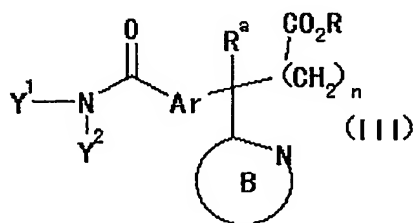
〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原

子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I I)

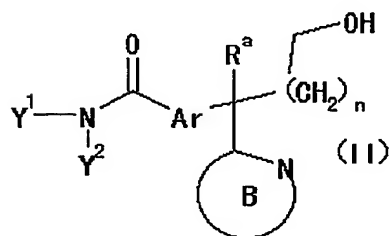


- 5 〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

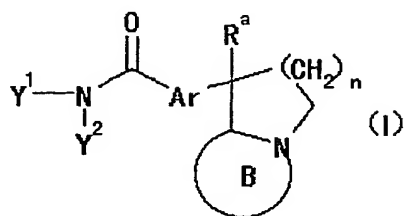
(3) 一般式 (I I I)



- 10 〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I I)



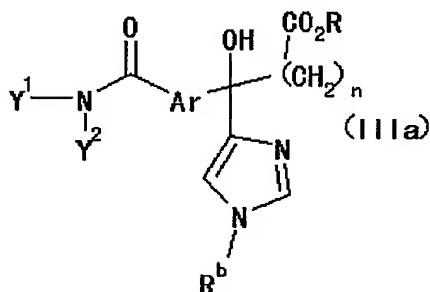
- 15 〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I I) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I)



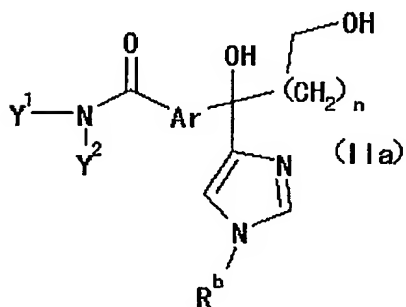
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(4) 環Bが置換基を有していてもよく、式中で表される窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい複素環である前記(1)ないし(3)の製造方法；

(5) 一般式(IIIa)



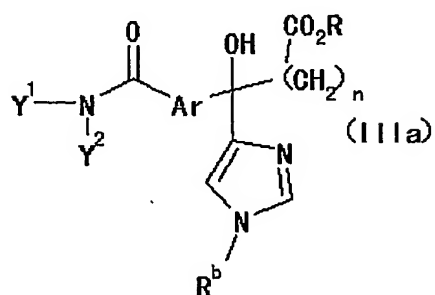
〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式(IIIa)



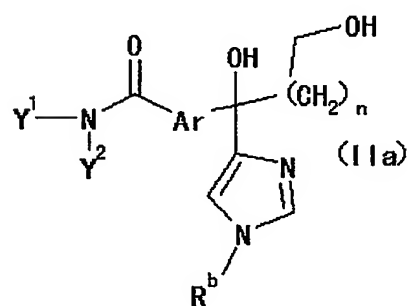
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；



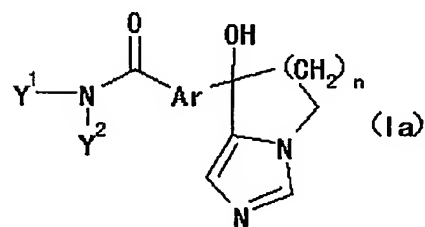
## (6) 一般式 (I I I a)



〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I I a)

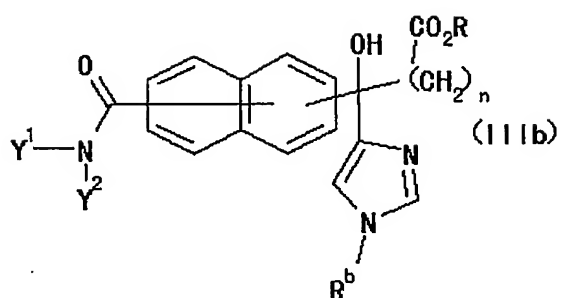


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I I a) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I a)

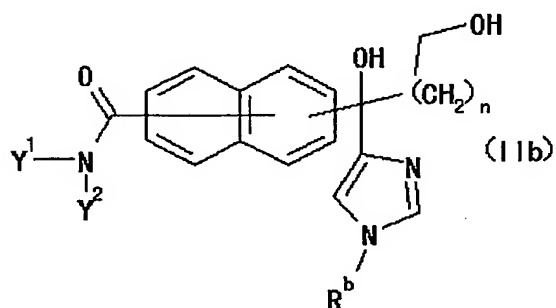


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

## (7) 一般式 (I I I b)

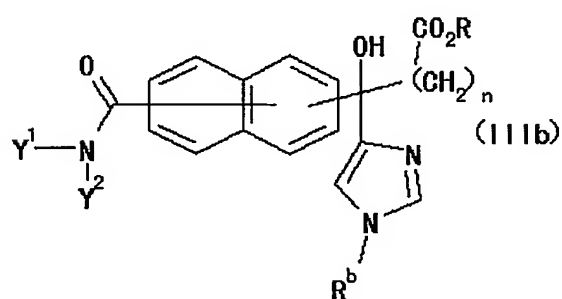


〔式中、Rはエステル残基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIIb)

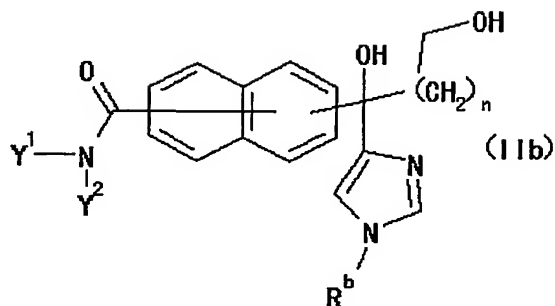


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

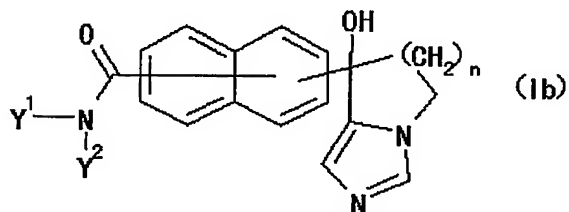
(8) 一般式 (IIIIb)



〔式中、Rはエステル残基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIIb)



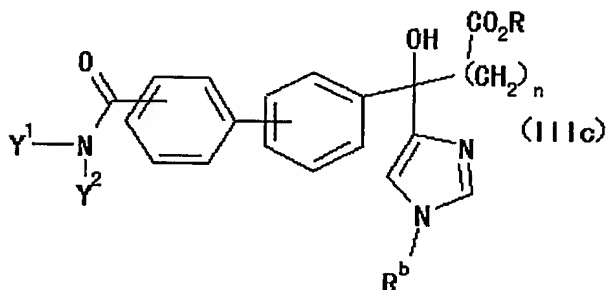
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIb) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Ib)



5

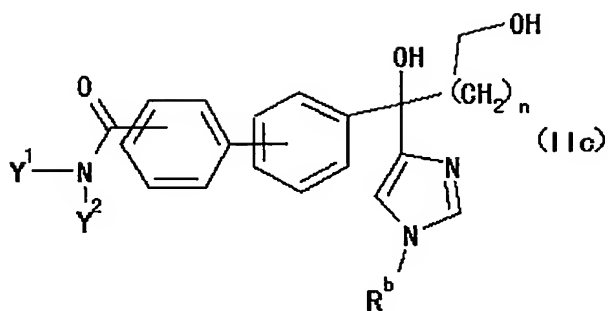
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(9) 一般式 (IIIc)



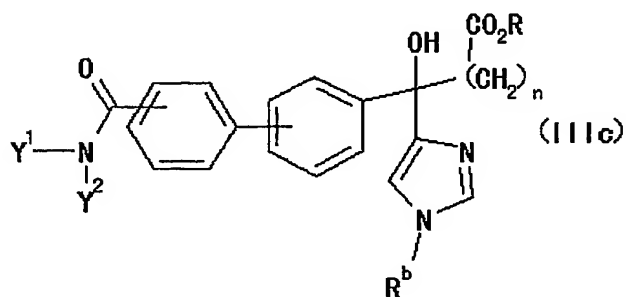
10

〔式中、Rはエステル残基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIIc)



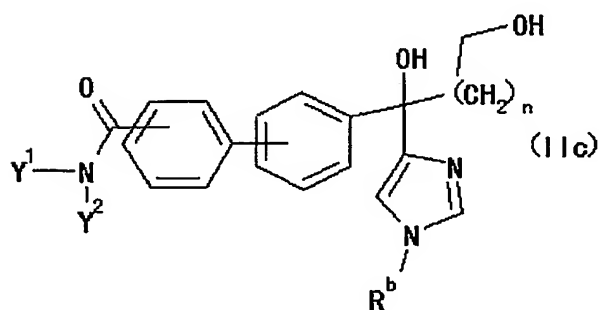
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(10) 一般式 (IIIc)



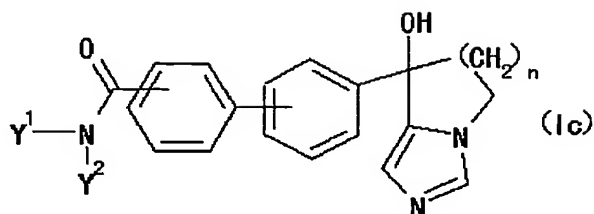
5

〔式中、Rはエステル残基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIc)



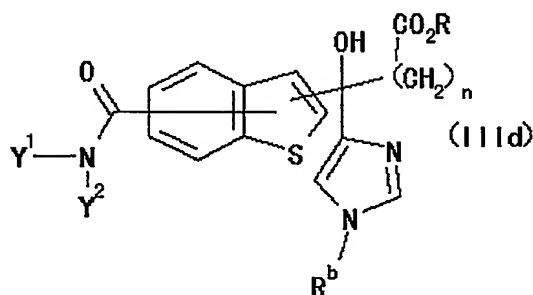
10

〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIIc) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Ic)



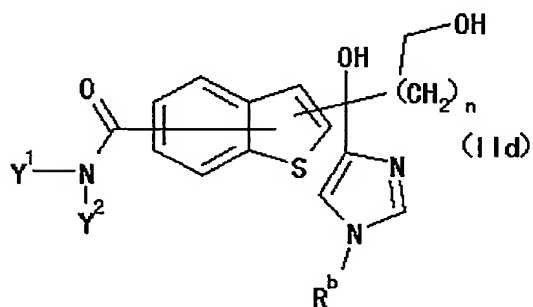
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(11) 一般式 (I I I d)



5

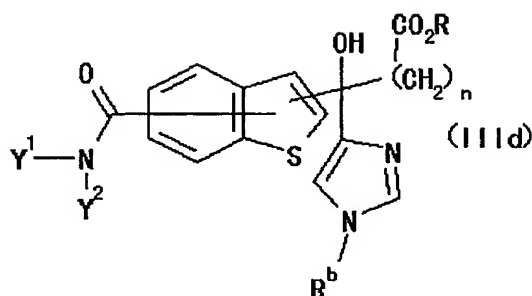
〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I I d)



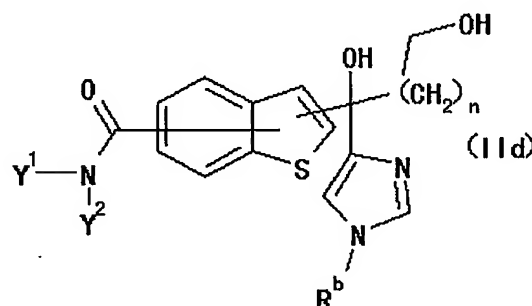
10

〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

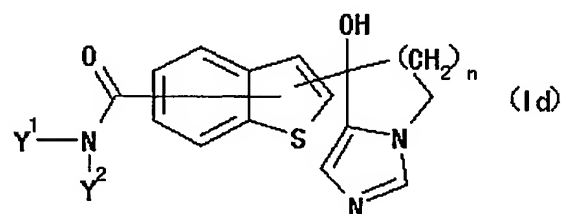
(12) 一般式 (I I I d)



〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I I d)



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I I d) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I d)



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(1 3) Y、Y<sup>1</sup>およびRが脂肪族炭化水素基である前記 (1) ないし (1 2) いずれか1記載の製造方法；

(1 4) 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である前記 (1) ないし (1 3) いずれか1記載の製造方法；

(15) アルカリ金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムである前記(14)記載の製造方法；

(16) 金属ハロゲン化物がハロゲン化カルシウムである前記(1)ないし(13)いずれか1記載の製造方法；

5 (17) ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである前記(16)記載の製造方法；

(18) 還元反応において溶媒としてエーテルとアルコールを用いる前記(1)または(2)記載の製造方法；

10 (19) エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする前記(18)記載の製造方法；

(20) エーテルが環式エーテルであり、アルコールがC<sub>1-6</sub>アルコールである前記(18)または(19)記載の製造方法；

(21) 環式エーテルがテトラヒドロフランであり、C<sub>1-6</sub>アルコールがエタノールまたはメタノールである前記(20)記載の製造方法；

15 (22) 金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテルーアルコール溶媒中で、1) エステル化されたカルボキシル基および2) N-無置換アミド基またはN-置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元することを特徴とする1級アルコールの製造方法；

20 (23) エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする前記(22)記載の製造方法；

(24) 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である前記(22)記載の製造方法；

(25) ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである前記(22)記載の製造方法；

25 (26) 金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテルがテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールである前記(22)記載の製造方法等に関する。

さらに、本発明は、

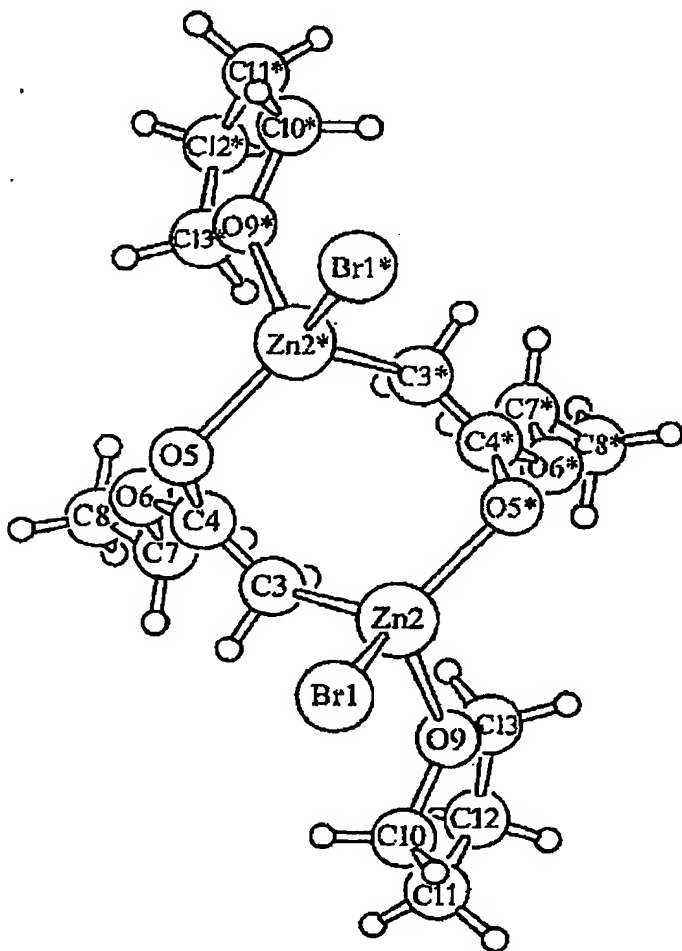
(27) テトラヒドロフラン (THF) が配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶；

(28) 製造後2ヶ月経過した後に力価の低下が20%未満、好ましくは10%未満、より好ましくは5%未満である前記(27)記載の化合物の結晶；

(29)  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$  で表される前記(27)記載の化合物の結晶；

(30) IRにより、2983、2897、1589、1446、1371、1286、1070、1022、858および769 ( $\text{cm}^{-1}$ ) にピークを示す前記(27)記載の化合物の結晶；

(31) X線結晶構造解析により決定された構造：



を有し、該構造において、Br (1) - Zn (2) の結合長が2.334 Å、Z



n (2) - C (3) の結合長が 1. 996 Å、Zn (2) - O (5) の結合長が 2. 029 Å、Zn (2) - O (9) の結合長が 2. 049 Å、C (3) - C (4) の結合長が 1. 21 Å、C (4) - O (5) の結合長が 1. 47 Å、C (4) - O (6) の結合長が 1. 33 Å、O (6) - C (7) の結合長が 1. 46 Å、  
5 C (7) - C (8) の結合長が 1. 41 Å、O (9) - C (10) の結合長が 1. 42 Å、C (9) - C (13) の結合長が 1. 42 Å、C (10) - C (11) の結合長が 1. 49 Å、C (11) - C (12) の結合長が 1. 37 Å、および C (12) - C (13) の結合長が 1. 42 Åであって；Br (1) - Zn (2) - C (3) の結合角が 112. 4°、Br (1) - Zn (2) - O (5) の結合角が 122. 5°、Br (1) - Zn (2) - O (9) の結合角が 105. 0°、C (3) - Zn (2) - O (5) の結合角が 109. 9°、C (3) - Zn (2) - O (9) の結合角が 91. 3°、O (5) - Zn (2) - O (9) の結合角が 111. 2°、Zn (2) - C (3) - C (4) の結合角が 129. 6°、C (3) - C (4) - O (5) の結合角が 125°、C (3) - C (4) - O (6) の結合角が 120. 6°、O (5) - C (4) - O (6) の結合角が 113°、Zn (2) - O (5) - C (4) の結合角が 108. 1°、C (4) - O (6) - C (7) の結合角が 116°、O (6) - C (7) - C (8) の結合角が 111°、Zn (2) - O (9) - C (10) の結合角が 122. 6°、Zn (2) - O (9) - C (13) の結合角が 122. 8°、C (10) - O (9) - C (13) の結合角が 109. 7°、O (9) - C (10) - C (11) の結合角が 104°、C (10) - C (11) - C (12) の結合角が 108°、C (11) - C (12) - C (13) の結合角が 109°、および O (9) - C (13) - C (12) の結合角が 106°である前記 (27) 記載の結晶；

(32) Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表される化合物とテトラヒドロフラン (THF) とを反応させることを特徴とする (Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · THF)<sub>2</sub>で表される化合物の結晶の製造方法；

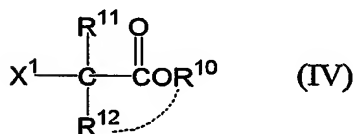
(33) Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表される化合物をテトラヒドロフラン (THF) に溶解させ、次いで、(Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · THF)<sub>2</sub>で表される化合物の結晶を晶出させる前記 (32) 記載の製造方法；

(34)  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物を1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルに溶解させ、該溶液にテトラヒドロフラン (THF) を添加し、次いで、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を晶出させる前記 (32) 記載の製造方法；

5 (35)  $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される化合物を2-メチルテトラヒドロフ  
ラン、1,2-ジメトキシエタンおよびシクロペンチルメチルエーテルよりなる群  
から選択される1の有機溶媒中、または、2以上のそれらの有機溶媒の組合せか  
らなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で、該 $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ で表される  
化合物に対して過剰量の亜鉛と反応させ、次いで、該溶液にTHFを添加し、次  
10 いで、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ で表される化合物の結晶を晶出  
させる前記(32)記載の製造方法；

(36) 前記 (32) 記載の製造方法で得られる化合物の結晶；

(37) 一般式 (IV) :



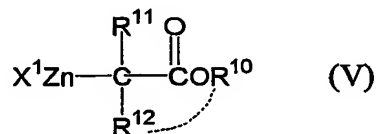
15 [式中、X<sup>1</sup>は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ はエステル残基を表すか；または

R<sup>11</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R<sup>10</sup>およびR<sup>12</sup>はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を 2-メチル-テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択

される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で亜鉛と反応させ、ここに、亜鉛は一般式 (I V) で表される化合物に対して過剰量存在することを特徴とする一般式 (V) :



5      [式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は上記定義と同じ。]

で表される化合物の製造方法；

(38) 一般式 (I V) で表される化合物 1 モル量に対して、1 グラム原子より多く 50 グラム原子以下の量の亜鉛が存在する前記 (37) 記載の製造方法；

(39)  $\text{R}^{10}$  がメチル基またはエチル基である前記 (37) 記載の製造方法；

10      (40) 溶媒がシクロペンチルメチルエーテルである前記 (37) 記載の製造方法；

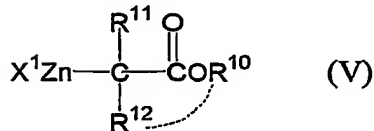
(41) 溶媒がテトラヒドロフランである前記 (37) 記載の製造方法；

(42) 活性化剤がハロゲン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、1, 2-ジハロゲンエタン、ハロゲンアルキルシランおよびモレキュラーシーブよりなる群から選択され、ここに、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素である前記 (37) 記載の製造方法；

(43) 活性化剤がハロゲンアルキルシランである前記 (42) 記載の製造方法；

(44) 活性化剤がクロトリメチルシランである前記 (43) 記載の製造方法；

(45) 一般式 (V) :



[式中、 $\text{X}^1$  は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素

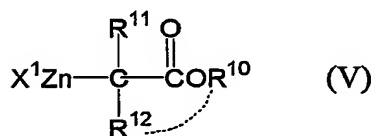
基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ はエステル残基を表すか；または

$R^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ および $R^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒にあって置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液；

(46) プロモ亜鉛酢酸エチルの1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液；

(47) 1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを用いて、一般式(V)：



[式中、 $X^1$ は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ はエステル残基を表すか；または

$R^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ および $R^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒にあって置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を安定化する方法；

(48) リフォルマツキー反応で化合物を製造する工程における、前記(27)記載の化合物の結晶の使用等に関する。

#### 図面の簡単な説明

- 5 図1は、本発明のリフォルマツキー試薬の結晶  $((\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2)$  のX線結晶構造を示す概略図である。

#### 発明の詳細な説明

以下本発明の内容を詳細に説明する。

- 10 Rで示される「エステル残基」とはカルボン酸とエステルを作る基であれば特に限定されず有機合成上一般に用いられるものを使用することができるが、例えばそれぞれ置換または無置換の、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル(メチル、エチル、ヨードエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メタンスルホニルエチル、トリクロロエチル、*t*-ブチルなど)、 $\text{C}_{2-8}$ アルコキシアルキル(メトキシメチル、メトキシエチル、メチルチオエチルなど)、 $\text{C}_{4-8}$ 2-オキサシクロアルキル(テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど)、 $\text{C}_{3-8}$ アルケニル(プロペニル、アリル、プレニル、ヘキセニル、フェニルプロペニル、ジメチルヘキセニルなど)、 $\text{C}_{6-12}$ アリール(フェニル、トルイル、ジイソプロピルフェニル、キシリル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、インダニルなど)
- 15 )、 $\text{C}_{7-19}$ アラルキル(ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、メトキシベンジル、エトキシベンジル、ニトロベンジル、アミノベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチル、トリチル、ジ-*t*-ブチルヒドロキシベンジル、フタリジル、フェナシルなど)、 $\text{C}_{2-15}$ アルカノイルオキシアルキル(アセトキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ピバロイルオキシエチル、シクロヘキサナセトキシエチル、シクロヘキサニカルボニルオキシシクロヘキシルメチルなど)、 $\text{C}_{3-15}$ アルコキシカルボニルオキシアルキル(エトキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、*t*-ブトキシカルボニルオキシエチル、イソペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、シクロヘキシ
- 20
- 25

ルオキシカルボニルオキシエチル、シクロヘキシルメトキシカルボニルオキシエチル、ボルニルオキシカルボニルオキシイソプロピルなど) などを用いることができる。

好ましくは $C_{1-8}$ アルキルである。

5

A<sub>r</sub>で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」とは単環式もしくは縮合多環式芳香族炭化水素基などであり、好ましくは $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素基が用いられる。具体的には例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ビフェニレニルヘプタレニル、アセナフチレニルなどの $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素基等が好ましく、より好ましくはフェニル、ナフチル、アントリルなどが、さらに好ましくはベンゼン、1-ナフチル、2-ナフチルなどが用いられる。

10

15

環Bで示される「置換基を有していてもよい含窒素環」における「含窒素環」とは、環系を構成する原子（環原子）として少なくとも1つの窒素原子を含む環をいう。炭素原子のほか酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から任意に選ばれるヘテロ原子1ないし3個含んでいてもよい。

20

「含窒素環」として具体的に例示すると、例えばピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2-イミダゾール、1, 3-イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の単環式含窒素環、および例えばインドリン、イソインドリン、1H-インダゾール、ベンズインダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾ

25

チアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェナトリジン、フェナントロリン、インドリジン、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン等の8~12員の縮合多環式含窒素環等を用いることができる。好ましくは5ないし6員の単環式含窒素環を用いることができる。

Y、Y<sup>1</sup>およびRで示される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基および脂環式炭化水素基等が用いられる。

脂肪族炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル等）等が用いられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキ

セニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等が用いられる。

5 アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基が用いられる。

10 脂肪族炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が用いられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC<sub>3-9</sub>シクロアルキル等が用いられる。

15 「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基等が用いられる。

20 「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサレンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサレンジエン-1-イル等のC<sub>4-6</sub>シクロアルカンジエニル基等が用いられる。

25 ここでA<sub>r</sub>で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基および環Bで示される「置換基を有していてもよい含窒素環」の置換基としては、それぞれ同一又は異なって、必要により有機化学合成の常法により保護されていてもよく、反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば (i) 置換されていてもよいアルキル基、(ii) 置換されていてもよいアルケニル基、(iii) 置換されていてもよいアルキニル基、(iv) 置換されていてもよいアリール基、(v) 置換されていてもよいアラルキル基、(vi) 置換されていてもよいシクロ



アルキル基、(vii) 置換されていてもよいシクロアルケニル基、(viii) 置換されていてもよい複素環基、(ix) 置換されていてもよいアミノ基、(x) 置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式  $-C(U')=N-U$  [式中、U および U' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（U は好ましくは水素原子を示す）]

5 で表される基等）、(xi) 置換されていてもよいアミジノ基（例えば、式  $-C(NT'T')=N-T$  [式中、T, T' および T'' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（T は好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、(xii) 置換されていてもよい水酸基、(xiii) 置換されていてもよいチオール基、(xiv) 置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、(xv) エステル化もしくはアミ

10 ド化されていてもよいカルボキシル基、(xvi) 置換されていてもよいチオカルバモイル基、(xvii) 置換されていてもよいスルファモイル基、(xviii) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、(xix) シアノ基、(xx) イソシアノ基、(xxi) シアネート基、(xxii) イソシアネート基、(xxiii) チオシアネート基、(xxiv) イソチオシアネート基、(xxv) ニトロ

15 基、(xxvi) ニトロソ基、(xxvii) スルホン酸由来のアシル基、(xxviii) カルボン酸由来のアシル基、(xxix) オキシ基等が用いられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）置換していてもよい。

20 前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-

25 ジメチルプロピル等の  $C_{1-6}$  アルキル等を用いることができる。ここで、アルキル基の置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の  $C_{1-6}$  アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等の  $C_{1-6}$  アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等の  $C_{2-6}$  アルケニル等）、低級アル

5 キニル基（例、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジニル等）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはアシル基（例、ホルミル、 $C_{2-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等）等を用いることができ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

10

前記の「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

15

20 前記置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等を用いることができる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なもの

25

を用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニルを用いることができる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール等を用いることができる。ここで、アリール基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等の $C_{7-11}$ アラルキル等を用いることができる。ここで、アラルキル基の置換基としては前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル等を用いることができる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルケニル等を用いることができる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等を用いることができる。

ここで「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、

フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕  
ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリ  
ジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル  
、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a  
5〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8~12  
員の縮合多環式芳香族複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の単環式芳  
香族複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基または前記した5ないし6員の単  
環式芳香族複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環基）、よ  
り好ましくは前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基がベンゼン環と縮合  
10した複素環基、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ〔  
b〕チエニル等）等を用いることができる。

ここで「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、  
オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、  
15ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラ  
ジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは  
飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1, 2, 3, 4-テ  
トラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル等のように前  
記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二  
20重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基  
としては、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル  
等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、低級  
アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、アシル  
25基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイ  
ル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水  
酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、  
臭素等）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ  
基等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし

5 個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）および $C_{7-11}$ アルキルアリール基（例えば $o$ -トルイル、 $m$ -トルイル、 $p$ -トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは $C_{1-5}$ アルキルフェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフ

フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル等)、複素環基(前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等)等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

また、前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルイミドイル(例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミドイル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等で置換されていてもよい。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし2個置換していてもよい。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ等を用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルを用いることができる。ここでアルキルスルフィニルの置換基としては

、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラキルオキシカルボニル、カルバモイル、N-モノ置換カルバモイルおよびN, N-ジ置換カルバモイルを用いることができる。

ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニル）等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル等が好ましい。該「低級アルコキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等、好ましくはメチル、エチル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等、好ましくはメトキシ、エトキシ等）等を用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。



ここで「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニル等のC<sub>6-14</sub>アリールオキシカルボニル等が好ましい。該「アリールオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-14</sub>アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル等）が好ましい。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル等）、複素環基（例えば前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの等）等を用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N, N-ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものを用いることができ、他方の例としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、  
5 イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>7-10</sub>アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル等）等を用いることができる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この  
10 様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニル等を用いることができる。

前記置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置  
20 換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「N-モノ置換カルバモイル」、「N, N-ジ置換カルバモイル」の置換基と同様のものを用いることができる。

25 前記置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、例えば前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル等のアシルを用いることができる。

置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等のアシルを用いることができる。

R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を示す。ここでR<sup>a</sup>が置換基を示す場合、この置換基とは前記「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。好ましくは低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジニル等）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアシル基（例、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等）等の基である。好ましくは置換されていてもよい水酸基である。ここで、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、前記の「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

Y、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子または置換基を示す。ここでY

、 $Y^1$ および $Y^2$ が置換基を示す場合、この置換基とは、同一又は異なって、前記「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。好ましくは、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン

5 化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）および $C_{7-11}$ アルキルアリール基（例えば $o$ -トルイル、 $m$ -トルイル、 $p$ -トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは $C_{1-5}$ アルキルフェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル

10 基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、

15 メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）

20 、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等）、複素環基（前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等）、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシイミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1~2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等を用いることができる。

R<sup>b</sup>は保護基を示し、有機合成上一般に用いられるものを使用することができ特に限定されないが、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C<sub>7-20</sub>アラルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル、トリチル、ベンズヒドリルなど）、C<sub>2-10</sub>アルキルスルファモイル（例えば、ジメチルスルファモイルなど）、C<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル（例えば、p-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、メチルスルホニルなど）、C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシカルボニルなど）、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどを用いることができる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

金属水素錯化合物とは、具体的に例示すれば、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素シアンナトリウム、リチウムトリsec-ブチルボロヒドリド、ナトリウムトリsec-ブチルボロヒドリドなどのアルカリ金属水素錯化合物；その他水素化ホウ素亜鉛などを用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムなどのアルカリ金属水素錯化合物であり、より好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムであり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

金属ハロゲン化物とは、具体的に例示すれば、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなどのハロゲン化アルミニウム；ヨウ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウムなどのハロゲン化リチウム；塩化マグネシウム、臭化マグネシウムなどのハロゲン化マグネシウム；塩化カルシウム、臭化カルシウムなどのハロゲン化カルシウム；その他フッ化ホウ素、塩化鉄、塩化亜鉛、塩化アンチモンなど

を用いることができ、好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウムなどのハロゲン化カルシウムであり、より好ましくは塩化カルシウムである。

エーテルとは2個の炭化水素残基が酸素原子と結合した化合物であり、鎖状および環式エーテルが含まれる。具体的に例示すれば、例えばメチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテルなどの脂肪族単一エーテル；メチルエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル、メチルプロピルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルブチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、エチルイソアミルエーテルなどの脂肪族混成エーテル；ビニルエーテル、アリルエーテル、メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルなどの脂肪族不飽和エーテル；アニソール、フェネトール、フェニルエーテル、ベンジルエーテル、フェニルベンジルエーテルなどの芳香族エーテル；酸化エチレン、酸化プロピレン、酸化トリメチレン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどを用いることができる。好ましくはメチルエーテル、エチルエーテルなどの脂肪族単一エーテル；メチルエチルエーテル、メチルプロピルエーテルなどの脂肪族混成エーテル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどであり、さらに好ましくはテトラヒドロフランである。

アルコールとは、炭化水素の水素原子を水酸基で置換した、フェノール以外の化合物であり、具体的に例示すれば、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどの脂肪族飽和アルコール；アリルアルコール、クロチルアルコール、プロパルギルアルコールなどの脂肪族不飽和アルコール；シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどの脂環式アルコール；ベンジルアルコール、シンナミルアルコールなどの芳香族アルコール；およびフルフリルアルコールなどの複素環式アルコールなどが含まれ、好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコ

ール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどの脂肪族飽和アルコールであり、より好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどのC<sub>1-6</sub>アルコールであり、さらに好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコールであり、さらにより好ましくはメチルアルコール、エチルアルコールであり、最も好ましくはエチルアルコールである。

本発明において塩とは、例えば無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等を用いることができる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等を用いることができる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩を用いることができる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩を用いることができる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸等との塩を用いることができる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩を用いることができ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩を用いることができる。

本願発明によれば、金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテルアルコール溶媒中で、1) エステル化されたカルボキシル基および2) N-無置換アミド基またはN-置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元して1級アルコールを製造することができる。

ここでエステル化されたカルボキシル基とは、エステル残基として前記Rと同

様な基を有するカルボキシル基をいう。

N—置換アミド基における置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてよいアミノ基」における置換基と同様なものを用いることができる。

5

$R^a$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、チオール基、またはハロゲン原子などが好ましい。

R、Y、 $Y^1$ および $Y^2$ はそれぞれ同一または異なって $C_{1-6}$ アルキル基が好ましい。

10

$A_r$ はナフチル、ベンゾチアゾリル、ビフェニルが好ましい。

環Bはイミダゾールまたはトリアゾールが好ましい。

nは1ないし3の整数が好ましく、より好ましくは1または2である。

金属水素錯化合物はアルカリ金属水素錯化合物が好ましく、より好ましくはアルカリ金属水素化ホウ素化合物であり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

15

金属ハロゲン化物はハロゲン化カルシウムが好ましく、より好ましくは塩化カルシウムである。

$R^b$ は好ましくはトリチル基である。

エーテルは好ましくは環式エーテルであり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

20

アルコールは好ましくは $C_{1-6}$ アルコールであり、より好ましくはエタノールまたはメタノールである。

本願発明の還元反応においてはエーテルおよびアルコールの混合溶媒を用いることが好ましい。より好ましくはエーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことである。さらに好ましくは環式エーテルを溶媒とする反応系に $C_{1-6}$ アルコールを加えていくことであり、さらにより好ましくはテトラヒドロフランを溶媒とする反応系にエタノールまたはメタノールを加えていくことである。

25

本願発明の還元反応において特に好ましくは、金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテル



がテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールでありかつテトラヒドロフランを溶媒とする反応系にエタノールまたはメタノールを加えていくことである。

5       さらに、本発明者らは、再現性に優れ、工業的に有利にリフォルマツキー試薬を製造する可能性について鋭意検討したところ、テトラヒドロフラン（THF）中、プロモ酢酸エチルに対して過剰量の亜鉛を用いることによって、高い再現性をもってプロモ亜鉛酢酸エチルのTHF溶液を製造することに成功し、本発明を完成するに至った。本発明のリフォルマツキー試薬の製造方法によれば、急激に  
10       反応が開始すること、収率が極度に低下することなく、高い再現性でリフォルマツキー試薬を合成することが可能である。

      また、本発明の方法によって得られたプロモ亜鉛酢酸エチルのTHF溶液は、驚くべきことに、非常に安定で、0～5℃にて保存すれば、少なくとも2月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能であることが分った。

15

      さらに、本発明者らは、プロモ亜鉛酢酸エチルのTHF溶液からプロモ亜鉛酢酸エチルを結晶化することに初めて成功し、単離した結晶のX線結晶構造解析から、この結晶がプロモ亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体（ $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$ ）であることを明らかにした。

20       この結晶形態のプロモ亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体を用いれば、従来、低い収率であったリフォルマツキー反応においても高収率で目的のβ-ヒドロキシ酸の誘導体を得ることができ、かくして、本発明の方法により製造された結晶形態のリフォルマツキー試薬は非常に有用である。

      また、この結晶形態のリフォルマツキー試薬も非常に安定で、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、少なくとも6月以上は製造上実質的に問題なく  
25       試薬として用いることが可能であることが分った。

      以上のようにプロモ亜鉛酢酸エチルTHF溶液を再現性よく調製することができ、しかも安定であることが明らかとなったが、使用時や保存時の温度と濃度と

の兼ね合いによっては、プロモ亜鉛酢酸エチルが意に反して晶出する可能性が残った。

当然のことながら、温度および濃度を適切に管理することにより晶出をある程度回避することは可能であり、また、晶出した場合でも加温する方法により再溶解させれば、実用上問題はない。しかしながら、例えば、濃度を低くして晶出の可能性を低減させた場合、生産効率が低下する。さらに、大規模な工業実施の途中で意に反して晶出すると、操作性や反応再現性などの面で重大な支障となるリスクがある。

そこで、本発明者らは、特に、工業的大規模製造において、生産効率を低下させることなく、上記のリスクを最小限に抑えることを目的として、比較的高濃度でも晶出することなく溶液として安定なプロモ亜鉛酢酸エチルの溶液を得ることを目的としてさらに検討した。

特開平11-302287号公報には、グリニヤール試薬のTHF溶液にアルキレングリコールエーテル類を添加することによって、グリニヤール試薬の結晶析出を防止する方法が記載されている。この方法に準じて、プロモ亜鉛酢酸エチルをTHF中で調製し、得られたTHF溶液に1,2-ジメトキシエタン(DME)を添加したが、結晶析出を防止することはできなかった。

しかしながら、本発明者らは、リフォルマツキー試薬の製造時、THFに代えて、DMEまたはシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を溶媒として用いることによって、比較的高濃度のリフォルマツキー試薬溶液からの結晶化を防止することに成功した。結果的には、これらの条件では系中にTHFが存在しないため、結晶性のプロモ亜鉛酢酸エチルTHF錯体を形成し得ないと同時に、結果的には、プロモ亜鉛酢酸エチルまたは、そのDMEもしくはCPME錯体などは上記の条件下では晶出しにくいことが主な要因であろう。

得られたリフォルマツキー試薬のCPME溶液は、上記した安定なTHF溶液よりも高い濃度においても晶出することなく、非常に安定で、0～5℃にて保存すれば、少なくとも1月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが

可能であることが分った。

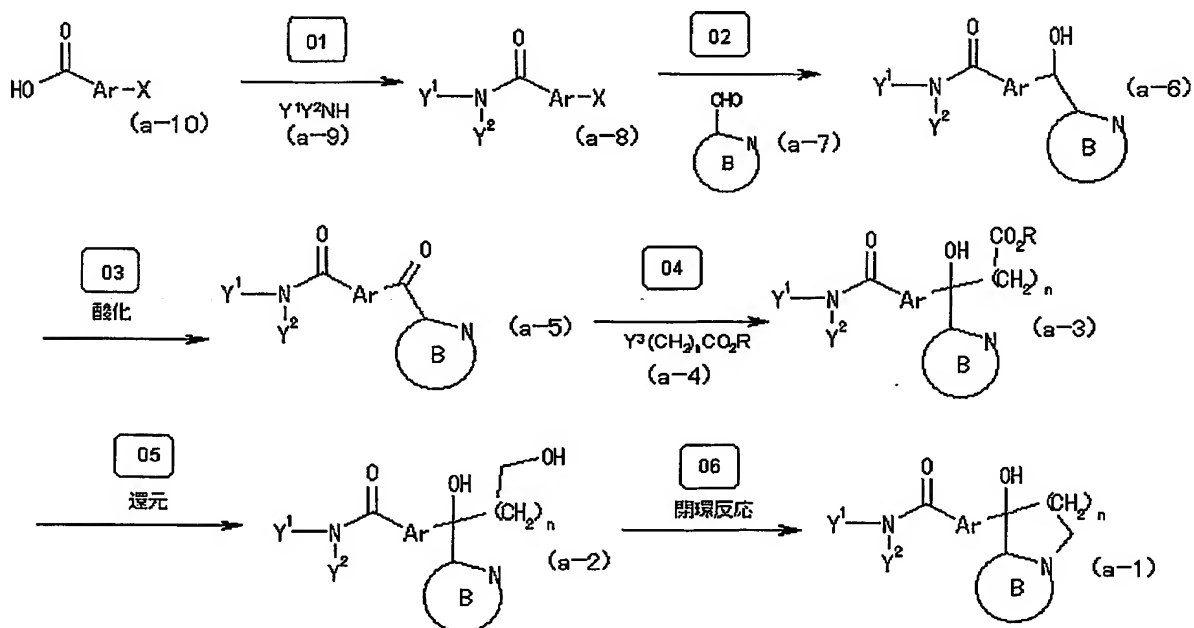
さらに、上記DME溶液およびCPME溶液にTHFを添加することによって、これらの溶液からもリフォルマツキー試薬・THF二核錯体の結晶を析出させ、単離することに成功した。

- 5 すなわち、本発明によれば、結晶および溶液の形態で非常に安定なリフォルマツキー試薬を提供することが可能となった。

### 発明を実施するための最良の形態

- 10 次に本発明の一般的実施方法を例を用いてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### [製造方法A]



- 15 [式中、各記号は前記と同意義であり、Xはハロゲン原子を、Y<sup>3</sup>は水素原子又はハロゲン原子をそれぞれ示す。]

#### [工程01]

化合物(a-10)またはその反応性誘導体を化合物(a-9)と反応させることにより化合物(a-8)を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記のエーテル類、エステル類、非プロトン性極性溶媒類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-10) に対して1~50重量倍、好ましくは5~25重量倍、特に好ましくは5~10重量倍である。

本反応で用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、五塩化リン等が挙げられ、好ましくは塩化チオニルである。また、本反応で用いられる塩化チオニルの使用量は、原料化合物 (a-10) に対して1~10当量、好ましくは1~5当量、特に好ましくは1~3当量である。

本反応で用いられる (a-9) の使用量は、原料化合物 (a-10) に対して1~10当量、好ましくは1~5当量、特に好ましくは1~3当量である。

本反応で用いられる塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリ (*n*-プロピル) アミン、トリ (*n*-ブチル) アミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが挙げられ、特に好ま

しくはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンである。また、これら塩基の使用量は、原料化合物（a-10）に対して0～10当量、好ましくは0～5当量、特に好ましくは1～3当量である。

反応温度は通常-80～200℃、好ましくは0～30℃である。

5 反応時間は通常5分～48時間、好ましくは1～5時間である。

本反応ではハロゲン化剤の代わりに例えば1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水縮合剤を用いてもよい。

## 10 〔工程02〕

化合物（a-8）またはその反応性誘導体をアルキルリチウム等の金属化合物またはマグネシウム等の金属化合物と反応させて有機金属化合物に変換した後、化合物（a-7）と反応させることにより化合物（a-6）を得ることができる。

15 本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩  
20 化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好ましくは上記のエーテル類、脂肪族炭化水素類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、*n*-ヘキサンである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

25 本反応における溶媒の使用量は、原料化合物（a-8）に対して1～100重量倍、好ましくは20～80重量倍、特に好ましくは50～70重量倍である。

本反応で用いられるアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等のC<sub>1-4</sub>アルキルリチウムが挙げら

れ、特に好ましくはn-ブチルリチウムである。また、本反応で用いられるアルキルリチウムの使用量は原料化合物(a-8)に対して1~10当量、特に好ましくは2~3当量である。

反応温度は通常-120~0℃、好ましくは-100~-20℃である。

5 反応時間は通常5分~48時間、好ましくは1~2時間である。

Xがハロゲン原子の場合はマグネシウムを反応させてグリニヤール試薬を得た後、化合物(a-7)と反応させることができる。化合物(a-8)に対してマグネシウムを反応させる場合、反応温度は通常-40~60℃、好ましくは-20~40℃である。反応時間は通常5分~48時間、好ましくは1~20時間である。

10 本反応においてアルキルリチウムで反応させる場合、2-ブロモベンゼントリフルオリドにアルキルリチウムを作用させて得られるアニオン(ベンゼントリフルオリドアニオン)を存在させることにより反応収率を向上させることができる。

### 15 [工程03]

酸化剤を用いて化合物(a-6)を酸化反応させることにより化合物(a-5)を得ることができる。

20 本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記の脂肪族ハロゲン化炭化水

素類、エステル類、非プロトン性極性溶媒類であり、特に好ましくはジクロロメタン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミドである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-6) に対して 1~50 重量倍、好ましくは 10~30 重量倍である。

本反応で用いられる酸化剤としては、例えばクロム酸-酢酸、Jones 試薬、無水クロム酸-ピリジン錯体、二酸化マンガンの炭酸銀-セライト、ジメチルスルホキシド-塩化オキザリル、アルミニウムアルコキシド-ケトン、炭酸トリフェニルビスマス、テトラプロピルアンモニウム-パルテナート、四酸化ルテニウム、次亜塩素酸-酢酸、パーヨードナン化合物等が挙げられ、特に好ましくは二酸化マンガンの炭酸銀-セライトである。また、本反応で用いられる酸化剤の使用量は、原料化合物 (a-6) に対して 1~30 当量、好ましくは 10~20 当量である。

反応温度は通常 -80~200℃、好ましくは 30~50℃である。

反応時間は通常 5分~48時間、好ましくは 3~8時間である。

#### [工程 04]

化合物 (a-5) を化合物 (a-4) から調製したリチウム塩 ( $Y^3$ ; 水素原子) または有機亜鉛化合物 ( $Y^3$ ; ハロゲン原子) と反応させることにより化合物 (a-3) を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類; ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類; 酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類; 塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類; クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類; アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類; アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の

非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記の脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、*n*-ヘキサンである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

5 本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1~50重量倍、好ましくは10~30重量倍である。

10 本反応で用いられるリチウムアルキルアミドとしては、例えばリチウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられ、特に好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。また、本反応で用いられるリチウムアルキルアミドの使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1~10当量、好ましくは2~4当量である。

反応温度は通常-120~0℃、好ましくは-100~-20℃である。

反応時間は通常5分~20時間、好ましくは30分~2時間である。

15 本反応において化合物 (a-5) に有機亜鉛化合物 (リフォルマツキー試薬: Reformatsky 試薬) を反応させて化合物 (a-3) を得る場合、反応温度は通常-80~150℃、好ましくは-40~20℃である。反応時間は通常5分~20時間、好ましくは30分~5時間である。また、本反応で用いられる有機亜鉛化合物の使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1~10当量、好ましくは1.2~5当量である。

20 リフォルマツキー試薬調製で用いられる亜鉛としては、例えば、粉末状、フレーク状、ワイヤー状、foil状の形態で用いられ、粉末状の形態で用いるのが特に好ましい。用いられる亜鉛は通常酸洗浄前処理するほうがよいが、市販品をそのまま用いてもよい。リフォルマツキー試薬調製で用いられる亜鉛の使用量は副原料化合物 (a-4) 1モル量に対して、過剰量の亜鉛を用いることが好ましい。具体的には、例えば、1グラム原子より多い量の亜鉛が存在することが好ましく、1グラム原子より多く50グラム原子以下の量の亜鉛が存在することがより好ましく、1グラム原子より多く5グラム原子以下の量の亜鉛が存在することがさらに好ましく、1グラム原子より多く3グラム原子以下の量の亜鉛が存在



することが最も好ましい。リフォルマツキー試薬調製で用いられる溶媒中の水分は、少ないほどよく、0.005%以下が特に好ましい。テトラヒドロフランには、所望により、安定剤（2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール等）を添加することができる。また、亜鉛は活性化することが好ましく、用いられる  
5 活性化剤としては、例えばヨウ素、1,2-ジブromoエタン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、クロトリメチルシラン、モレキュラーシーブ等が挙げられ、特にクロトリメチルシランが好ましい。また、亜鉛-銅カップル、R i e k e e - Z n、亜鉛-銀-グラファイト、塩化亜鉛-リチウム、塩化亜鉛-リチウムナフタリド、超音波で活性化した亜鉛および亜鉛化合物等も用いることができる。リフ  
10 オルマツキー試薬調製の反応温度は通常-80~150℃、好ましくは-10~40℃である。反応時間は通常1分~20時間、好ましくは20分~1時間である。

化合物（a-5）と有機亜鉛化合物の反応を適当な不斉配位子の存在下で行うと光学活性な化合物を得ることができる。不斉配位子としては、例えば光学活性  
15 アミノアルコール誘導体や光学活性アミン誘導体が挙げられる。光学活性アミノアルコール誘導体の具体例としてはシンコニン、シンコニジン、キニジン、キニン等のキナアルカロイド、N-メチルエフェドリン、ノルエフェドリン、3-エキソ-（ジメチルアミノ）イソボルネオール、1-メチル-2-ピロリジンメタノール、1-ベンジル-2-ピロリジンメタノール、2-[ヒドロキシ（ジフェ  
20 ニル）メチル]-1-メチルピロリジン等が挙げられる。使用する不斉配位子を選択することによって所望の立体配置を有する化合物を得ることができる。

またチタンイソプロポキシド、チタンエトキシド、チタンメトキシド等の有機チタン化合物を用いて化合物（a-3）をエステル交換させることもできる。

#### 25 [工程05]

金属水素錯化合物と金属ハロゲン化物の存在下、化合物（a-3）またはその反応性誘導体を還元反応させることにより化合物（a-2）を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はな

いが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられる。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは上記のエーテル類、アルコール類であり、特に好ましくはエーテル類-アルコール類混合溶媒系である。さらに好ましくはエーテル類を反応溶媒とする反応系にアルコール類を加えていくことである。特に好ましくはテトラヒドロフラン-エタノール、テトラヒドロフラン-メタノール混合溶媒であり、さらに好ましくはテトラヒドロフランを反応溶媒とする反応系にエタノールもしくはエタノールを加えていくことである。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物（a-3）に対して1～50重量倍、好ましくは10～30重量倍である。

本反応で用いられる金属水素錯化合物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素シアンナトリウム等のアルカリ金属水素錯化合物、その他水素化ホウ素亜鉛等を用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムなどのアルカリ金属水素錯化合物であり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムであり、最も好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。本反応で用いられる金属水素錯化合物の使用量は、原料化合物（a-3）に対して2～20当量であり、特に好ましくは6～10当量である。

本反応で用いられる金属ハロゲン化物としては、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等のハロゲン化アルミニウム、ヨウ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチ

ウム等のハロゲン化リチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム等のハロゲン化マグネシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等のハロゲン化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、フッ化ホウ素等も用いることができ、好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等のハロゲン化亜鉛であり、さらに好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウムであり、最も好ましくは塩化カルシウムである。本反応で用いられる金属ハロゲン化物の使用量は、原料化合物（a-3）に対して1～10当量であり、特に好ましくは3～5当量である。

反応温度は通常-80～200℃、好ましくは0～50℃である。

反応時間は通常5分～48時間、好ましくは3～24時間である。

#### 〔工程06〕

化合物（a-2）のアルコールを脱離基に変換した後、塩基存在下または非存在下、反応させることにより化合物（a-1）を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられる。好ましくは上記の芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、非プロトン性極性溶媒であり、特に好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、アセトニトリルである。さらに好ましくは

テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリルである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-2) に対して 1~50 重量倍、好ましくは 10~30 重量倍である。

- 5      本反応で用いられる脱離基導入試剤としては、塩化メタンスルホニル、塩化 p-  
ートルエンズルホニル等のハロゲン化アルキルスルホニル；四塩化炭素-トリフ  
ェニルホスフィン、N-クロロコハク酸イミド-トリフェニルホスフィン、塩化  
チオニル、塩化リチウム、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン、N-ブromo  
コハク酸イミド-トリフェニルホスフィン、三臭化リン、臭化リン、臭化ナトリウ  
ム、ヨウ化ナトリウム、イミダゾール-ヨウ素-トリフェニルホスフィン等のハ  
10      ロゲン化剤が挙げられ、好ましくは塩化メタンスルホニル、塩化 p-ートルエン  
スルホニル等のハロゲン化アルキルスルホニルであり、特に好ましくは塩化メタ  
ンスルホニルである。本反応で用いられる脱離基導入試剤の使用量は、原料化合物  
(a-2) に対して 1~10 当量であり、好ましくは 1~5 当量であり、特に好  
15      ましくは 1~2 当量である。

- 本反応で用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、エチルジイソ  
プロピルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、シク  
ロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、N, N-ジメチルアニリン、  
N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の 3 級  
20      アミンが挙げられ、特に好ましくはトリエチルアミン、エチルジイソプロ  
ピルアミンである。また、これら塩基の使用量は、原料化合物 (a-2) に対して 0~  
10 当量、特に好ましくは 2~6 当量である。

反応温度は通常 30~120℃、好ましくは 50~80℃である。

反応時間は通常 5 分~48 時間、好ましくは 2~5 時間である。

25

前記の工程の出発物質となる化合物 (a-10)、(a-7) は一般的に知ら  
れる有機化学合成法により、または (a-10) ; 「ジャーナル・オブ・ジ・ア  
メリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)」、1943 年、第  
65 巻、p. 239、(a-7) ; 「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミス

トリー(J. Med. Chem.)」、1977年、第20巻、p. 721記載の方法もしくはその類似方法で合成することができる。

前記の各工程で得られる化合物は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラ  
5 フィー等の手段を用いることによって、単離、精製しても良く、また反応混合物のまま次の工程の原料として提供することもできる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

10 また、化合物又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

さらに、本発明は、リフォルマツキー試薬として知られているブromo亜鉛酢酸エチルの結晶を提供する。特に、本発明は、テトラヒドロフラン(THF)が配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶を提供し、より詳しくは、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物の結晶を提供する。  
15

本発明のTHFが配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶は、FT-IRにより2983、2897、1589、1446、1371、1286、1070、1022、858および769( $cm^{-1}$ )にピークを示す。  
20

また、本発明のTHFが配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶は、図1で示されるX線結晶構造解析により決定された構造を有し、この構造は表1および2に示される結合長および結合角ならびに表3に示される結晶学的データおよび構造精密化データを有する。

25 本発明によれば、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ のTHF溶液から、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$ で表される化合物を結晶として生成することができる。

例えば、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$ で表される化合物のTHF溶液から、静

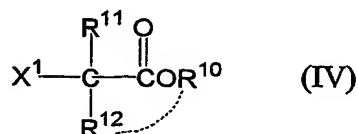
置、攪拌、濃縮、冷却、種晶接種のごとき従来の結晶化方法を単独でまたはそれらを組み合わせて用いることによって  $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物を晶出させ、次いで、濾取することによって、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物の結晶を得る。上記の工程は、窒素、アルゴン等の不活性ガス下で行うことが好ましい。

あるいは、本発明によれば、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$  の 1, 2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液に THF を添加することによって、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$  で表される化合物と THF とを反応させて、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物の結晶を生成することができる。

例えば、 $BrZnCH_2COOC_2H_5$  の 1, 2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルの溶液に THF を添加し、静置、攪拌、濃縮、冷却、種晶接種のごとき従来の結晶化方法を単独でまたはそれらを組み合わせて用いて、得られた混合溶液から  $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物を晶出させ、次いで、濾取することによって、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物の結晶を得る。上記の工程は、窒素、アルゴン等の不活性ガス下で行うことが好ましい。

または、本発明によれば、 $BrCH_2COOC_2H_5$  で表される化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンおよびシクロペンチルメチルエーテルよりなる群から選択される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれらの有機溶媒の組合せからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で、該  $BrCH_2COOC_2H_5$  で表される化合物に対して過剰量の亜鉛と反応させ、次いで、該溶液に THF を添加し、次いで、 $(BrZnCH_2COOC_2H_5 \cdot THF)_2$  で表される化合物の結晶を生成することができる。

また、本発明は一般式 (IV) :

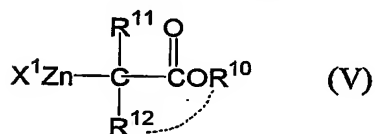


〔式中、 $\text{X}^1$ は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $\text{R}^{10}$ はエステル残基を表すか；または

$\text{R}^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。〕

で表される化合物を2-メチルーテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択される1の有機溶媒中、または、2以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で亜鉛と反応させ、ここに、亜鉛は一般式 (IV) で表される化合物に対して過剰量存在することを特徴とする一般式 (V) :



〔式中、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は上記定義と同じ。〕

で表される化合物の製造方法を提供する。

一般式 (IV) で表される化合物において、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基中「脂肪族炭化水素基」は、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソブ

ロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC<sub>1~10</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1~6</sub>アルキル等）等が用いられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2~6</sub>アルケニル基等が用いられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2~6</sub>アルキニル基が用いられる。

置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基中「脂肪族炭化水素基」は、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基が用いられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC<sub>3~9</sub>シクロアルキル等が用いられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC<sub>3~6</sub>シクロアルケニル基等が用いられる。



「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサレンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサレンジエン-1-イル等のC<sub>4~6</sub>シクロアルカンジエニル基等が用いられる。

- 5 置換基を有していてもよい複素環基中「複素環基」は、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、または1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部もしくは全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。
- 10

- 置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基中「芳香族炭化水素基」は、単環式もしくは縮合多環式芳香族炭化水素基などであり、C<sub>6~14</sub>芳香族炭化水素基が用いられる。例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニル、インダセニル、ビフェニレニルヘプタレニル、アセナフチレニルなどのC<sub>6~14</sub>芳香族炭化水素基等などが用いられる。
- 15

- 置換基を有していてもよい芳香族複素環基中「芳香族複素環基」は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基および、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリ
- 20
- 25

ル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~12員の縮合多環式芳香族複素環基等を用いることができる。

上記の「置換基」としては、リフォルマツキー試薬を分解させない基であればよく、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等）および $C_{7\sim11}$ アルキルアリール基（例えば $o$ -トルイル、 $m$ -トルイル、 $p$ -トルイル、キシリル、メシチル等の $C_{1\sim5}$ アルキルフェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1\sim6}$ アルキル等）、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等、ハロゲン化されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6\sim10}$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7\sim10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル等）、アリールアル

ケニル（例、シンナミル等の $C_{8\sim 10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニルー  
 $C_{2\sim 4}$ アルケニル等）、複素環基（前記置換基としての「置換されていてもよい  
複素環基」における「複素環基」と同様なもの）、ニトロ基等を用いることがで  
きる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよ  
い。

上記方法において、一般式（I V）で表される化合物に対して過剰量の亜鉛が  
存在することを特徴とする。上記方法において、亜鉛は、例えば、粉末状、フレ  
ーク状、ワイヤー状、フォイル状の形態で用いられ、粉末状の形態で用いるのが  
特に好ましい。上記方法において、一般式（I V）で表される化合物1モル量に  
対して、過剰量の亜鉛を用いることが好ましい。具体的には、例えば、1グラム  
原子より多い量の亜鉛が存在することが好ましく、1グラム原子より多く50グ  
ラム原子以下の量の亜鉛が存在することがより好ましく、1グラム原子より多く  
5グラム原子以下の量の亜鉛が存在することがさらに好ましく、1グラム原子よ  
り多く3グラム原子以下の量の亜鉛が存在することが最も好ましい。酸や塩基に  
より亜鉛を予め洗浄処理することが好ましいが、用いる亜鉛の含量が95%程度  
以上であれば、市販品をそのまま用いることができる。特に、市販の亜鉛を用い  
る場合には、活性化剤として、例えば、クロトリメチルシラン等を用いること  
が好ましい。

特に、本発明は、一般式（I V）および（V）において、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が水  
素原子であって、 $X^1$ が臭素原子であるブromo亜鉛酢酸エステル化合物、より好ま  
しくは、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が水素原子であり、 $X^1$ が臭素原子であって、 $R^{10}$ がエ  
チル基であるブromo亜鉛酢酸エチルの製造方法を提供する。

本発明において、2-メチルーテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン  
、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択  
される1の有機溶媒、または2以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶  
媒が用いられるが、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペン

チルメチルエーテルであることが好ましく、より好ましくは、シクロペンチルメチルエーテルまたはテトラヒドロフランである。

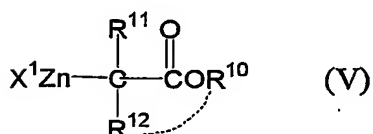
上記方法に用いるテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルの水分含量は少ないほどよく、0.005%以下が特に好ましい。テトラヒドロフランには、所望により、安定剤（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール等）を添加することができる。

まず、亜鉛とテトラヒドロフランとの混合物にクロロトリメチルシラン等を加えて亜鉛を活性化し、次いでブromo酢酸エチル（あるいはそのテトラヒドロフラン溶液）を滴下するが、ブromo酢酸エチルの滴下速度を制御することで急激な温度上昇を回避し、緩徐に調製することができる。得られた混合物の上澄液、あるいは不溶物を濾過除去して得た溶液をリフォルマツキー反応に用いることができ、場合によっては混合物のまま用いることができる。同様にして一般式（V）で表される化合物も調製することができる。上記方法において、反応温度は通常-80～150℃、好ましくは-10～50℃である。反応時間は通常1分～20時間、好ましくは20分～6時間である。

本発明において、一般式（I V）で表される化合物と亜鉛とを反応させる際には、亜鉛を活性化させる活性化剤が必要である。本発明に用いることができる活性化剤としては、例えば、ハロゲン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、1,2-ジハロゲンエタン、ハロゲンアルキルシラン、モレキュラーシーブ等が挙げられ、ここに、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

本発明に用いることができる活性化剤としては、特に、例えば、クロロトリメチルシラン等のごときハロゲンアルキルシランが好ましい。

さらに、本発明は、一般式（V）：



[式中、 $X^{11}$ は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ はエステル残基を表すか；または

$R^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ および $R^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供し、特に、プロモ亜鉛酢酸エチルの1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供する。

さらに、本発明は、1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを用いて、プロモ亜鉛酢酸エチルを安定化する方法も提供する。すなわち、1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを溶媒として用いることにより、一般式(V)で表される化合物が晶出しにくくなり、溶液として安定化させることができる。

#### 実施例および参考例

以下に製造例、実施例および参考例を用いて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本明細書において用いられる記号は以下の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、quint : クインテット、dd : ダブルダブルレット、m : マルチプレット、br : 幅広い、J : カップリング定数、室温 : 15 ~ 30℃、THF : テトラヒド

ロフラン、IPE：イソプロピルエーテル、DME：1,2-ジメトキシエタン、DMF：ジメチルホルムアミド、Me：CH<sub>3</sub>-、Et：CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、<sup>n</sup>Pr：CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、<sup>t</sup>Bu：(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-、Trityl：(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-。

5

参考例1：6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミドの製造

6-ブロモ-2-ナフトエ酸 500g (1.99mol) に酢酸エチル 4l と DMF 25ml を加えた。30℃以下で塩化チオニル 188ml (2.61mol, 1.3eq) を滴下した。65℃で30分攪拌した。25℃まで冷却後、40%メチルアミンのメタノール溶液 408ml (3.93mol, 2eq) とトリエチルアミン 558ml (4.01mol, 2eq) の混合物を25℃以下で滴下した。25℃で3時間攪拌した。25℃以下で水 2.5l を滴下した。結晶をろ取。メタノール/水=1/4の混合液 1.25l で洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (50℃) して6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミドを 422g 得た (収率80%)。

15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.04 (3H, s), 7.60 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.03 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (1H, s)。

20

参考例2：6-[ヒドロキシ(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミド 105.6g (0.40mol, 1.2eq) にTHF 5.8l を加え、50℃に加温して溶解させた。-65℃以下で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 500ml (0.50mol, 2.4eq) を35分かけて滴下した。-65℃で1時間攪拌した。-65℃以下で1-トリチル-4-ホルミル-1H-イミダゾール 112.7g (0.33mol) のTHF 810ml 溶液を40分かけて滴下した。-65℃で2時間攪拌した。-20℃以下で飽和塩化アンモニウム水溶液 1.5l を

25

滴下、30℃まで加温した。分液後、有機層を飽和食塩水1.5 lで2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル1 lを加え、25℃で3時間攪拌した。結晶をろ取、酢酸エチルで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6-  
5 [ヒドロキシ(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-N-  
メチル-2-ナフタミドを87.9 g得た(収率50%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.82 (3H, d,  $J=4.4$  Hz),  
5.76 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 6.78 (1H, s), 7.06-7.  
09 (6H, m), 7.26 (1H, s), 7.33-7.42 (9H, m)  
10 7.53 (1H, d,  $J=8.5$  Hz) 7.88-7.93 (4H, m)  
8.36 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=4.5$  Hz) .

参考例3 : N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)  
カルボニル]-2-ナフタミドの製造

6-[ヒドロキシ(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]  
15 -N-メチル-2-ナフタミド80 g (0.15 mol) に酢酸エチル2.4 l  
、二酸化マンガン200 g (2.3 mol, 15 eq)を加えた。40~45℃  
で6時間攪拌した。セライトろ過後、ろ物を酢酸エチル300 mlで2回洗浄し  
た。ろ液を減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル200 ml、IPE 400 mlを  
加え、0℃で2時間攪拌した。結晶をろ取、IPE 200 mlで洗浄した。恒量  
20 になるまで真空乾燥(50℃)してN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-  
イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミドを69.8 g得た(収  
率88%)。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  3.07 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.  
39 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 7.11-7.19 (6H, m), 7.3  
25 0-7.39 (9H, m), 7.57 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.81  
-8.01 (4H, m) 8.29 (2H, dd,  $J=8.6, 1.4$  Hz),  
8.99 (1H, s) .

参考例4 : エチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル

1-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン7.1ml (50.6mmol, 3eq) をTHF 200mlに加えた。-73~-68℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液31.6ml (50.6mmol, 3eq) を10分かけて滴下した。-75~-68℃で10分攪拌後、-75~-70℃で酢酸エチル5mlを5分かけて滴下した。-75~-70℃で30分攪拌後、-75~-65℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド8.8g (16.8mmol) のTHF 22ml溶液を5分かけて滴下した。-75~-65℃で30分攪拌後、-30℃に加温した。5分攪拌後、-70~-40℃で飽和塩化アンモニウム水溶液50mlを滴下後、室温まで昇温した。分液後、水層を酢酸エチル100mlで再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水50mlで洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さにn-ヘプタン100mlを加え、室温で30分攪拌した。結晶をろ取、n-ヘプタン50mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)してエチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを9.82g得た(収率96%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.13 (3H, t, J=7.1Hz), 3.05 (3H, d, J=4.8Hz), 3.33 (2H, dd, J=9.8, 1.6Hz), 4.04-4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J=1.5Hz), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.38 (10H, m), 7.69-7.84 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

実施例1: 6-[1,3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム26.7g (0.71mol, 8eq) にエタノール360ml、THF 156mlを加えた。0℃で塩化カルシウム39.3g (0



． 35mmol, 4eq) を加え、1～3℃で30分撹拌した。0℃でエチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} -3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノアート60g (98mmol) のTHF 204ml 溶液を滴下した。0～10℃で30分、20～26℃で5時間撹拌した。水360ml、1N塩酸水溶液1.44l を順次滴下した。25℃で1時間撹拌した。結晶をろ取、水500ml で2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (50℃) して6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミドを54.5g 得た (収率87%) 。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.27-2.39 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.05 (3H, d, J=4.7Hz), 3.53 (1H, br s), 3.72 (2H, t, J=4.7Hz), 4.44 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=4.4Hz), 6.79 (1H, s), 7.11-7.14 (6H, m), 7.25-7.41 (10H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s) .

実施例2：6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミドの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン52.9ml (0.37mol, 3eq) をTHF 1.3l に加えた。-65℃以下で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液234ml (0.37mol, 3eq) を23分かけて滴下した。-65℃で20分撹拌後、-65℃以下で酢酸エチル 36.6ml (0.37mol, 3eq) を10分かけて滴下した。-65℃で45分撹拌後、-65℃以下でN-メチル-6-[ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -2-ナフタミド65g (0.13mol) のTHF 260ml 溶液を25分かけて滴下した。-65℃で1時間、-40～-30℃で2時間撹拌した。-20℃以下で飽和塩化アンモニウム水溶液370ml を滴下後、30℃まで加温した。分液後、有機層を飽和食塩水370ml で2回洗浄した。減圧濃縮し

てエチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ) カルボニル] -2-  
ナフチル} -3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノア  
ートを102 g得た。

- 5 エチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ) カルボニル] -2-  
ナフチル} -3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノア  
ート5.8 gのTHF 40 ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム2.9 g (76.  
6 mmol, 8 eq)を加え、0~5℃で塩化カルシウム4.25 g (38.2 m  
ol, 4 eq)を加えた。0~5℃でエタノール40 mlを15分かけて滴下し  
た。0~5℃で30分攪拌後、40~45℃で7時間攪拌した。25℃で水21  
10 5 mlを加え、1N塩酸水溶液76.6 mlを滴下した。50~55℃で1時間  
攪拌後、25℃で4時間攪拌した。結晶をろ取、水30 mlで2回洗浄した。恒  
量になるまで真空乾燥 (50℃) して6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-  
トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフ  
タミドを5.3 g得た (収率94%)。
- 15 <sup>1</sup>H NMRは実施例1で得られた化合物と一致した。

実施例3：6-[7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-  
c] イミダゾール-7-イル] -N-メチル-2-ナフタミドの製造

- 20 6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-  
イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミド2 g (3.523 mmol)  
にTHF 20 ml、ジイソプロピルエチルアミン1.23 ml (3.14 mmol,  
2 eq)を加えた。THF 20 mlを追加した。2~3℃で塩化メチルスル  
ホニル0.35 ml (4.58 mmol, 1.3 eq)を滴下後、2~3℃で2  
5分攪拌した。2~3℃でジメチルスルホキシド16 mlを滴下後、0~3℃で  
25 45分攪拌した。0~3℃で塩化メチルスルホニル0.2 ml、ジイソプロピル  
エチルアミン0.5 mlを追加、0~3℃で20分攪拌した。0~8℃で水4 m  
lを滴下、分液した。水層を酢酸エチル10 mlで2回再抽出して有機層を合わ  
せ、飽和食塩水4 mlで2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し  
た。濃縮残さをアセトニトリル15 mlで溶解後、60~63℃で20分攪拌し

た。反応液にメタノール 4.5 ml、ジイソプロピルエチルアミン 1.23 ml (3.14 mmol, 2 eq) を加えた。60~63℃で2時間攪拌した。25℃まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液 30 ml、酢酸エチル 40 ml を加え、分液した。有機層を 0.5 N 塩酸-飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml で逆抽出した。水層を合わせ、30%水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 に調整した。25℃で18時間15分、0~5℃で1時間25分攪拌した。結晶をろ取、水洗した。恒量になるまで真空乾燥 (50℃) して 6-[7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフタミドを 0.87 g 得た (収率 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.89-3.02 (2H, m), 3.04 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.12-4.25 (1H, m), 4.27-4.43 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, q, J=4.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s)。

実施例 4 : エチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} -3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 2616 g (40 mmol) に THF 10 l、クロトリメチルシラン 253 ml (2 mmol) を加えた。25℃で30分攪拌した。25~35℃でプロモ酢酸エチル 2212 ml (20 mmol) の THF 25 l 溶液を滴下した。31~35℃で30分攪拌した。0~5℃で上記リフォルマツキー試薬 431 ml (0.23 mmol) に (+)-シンコニン 21.2 g (72 mmol, 1.25 eq) を加えた。0~5℃でピリジン 18.6 ml (230 mmol, 4 eq) を7分かけて滴下した。0~5℃で20分攪拌した。-42~-40℃で N-メチル-6-[ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -2-ナフタミド 30 g (57.5 mmol) の THF 300 ml 溶液を30分かけて滴下した。-45~-40℃で1時間攪拌した。1 N 塩

酸水溶液 430 ml を滴下後、酢酸エチル 430 ml で希釈後、20～25℃で30分撹拌した。分液後、有機層を1N塩酸水溶液 290 ml、水 290 ml、飽和重曹水 290 ml で2回、飽和食塩水 290 ml で順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 90 ml を加え、50℃に加温して溶解させた。20～25℃で1時間撹拌した。IPE 90 ml を加え、0～5℃で2時間撹拌した。結晶をろ取、IPE 30 ml で洗浄した。恒量になるまで真空乾燥（50℃）してエチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを29.2 g 得た（収率83%、鏡像体過剰率93.5% ee）。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.33 (2H, dd,  $J=9.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 4.04–4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.84 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.07–7.11 (6H, m), 7.26–7.38 (10H, m), 7.69–7.84 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

実施例5：6-[(1S)-1,3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

エチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノート 1.3 g (2.13 mmol) に THF 13 ml を加え、水素化ホウ素ナトリウム 0.645 g (17.1 mmol, 8 eq) を加えた。2℃で塩化カルシウム 0.95 g (8.53 mmol, 4 eq) を加えた。2℃でエタノール 13 ml を15分かけて滴下した。3～4℃で30分撹拌後、40～43℃で4時間撹拌した。水 56 ml を滴下した。1N塩酸水溶液 17.1 ml を滴下、酢酸エチル 40 ml で希釈後、分液した。水層を酢酸エチル 20 ml で再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 20 ml で2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに IPE を加え、結晶をほぐし、ろ取、IPE 洗浄した。恒量になるまで

真空乾燥（50℃）して6-[(1S)-1,3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを1.08g得た（収率89%、鏡像体過剰率92.0%ee）。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.27-2.39 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.05 (3H, d, J=4.7 Hz), 3.53 (1H, br s), 3.72 (2H, t, J=4.7 Hz), 4.44 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.79 (1H, s), 7.11-7.14 (6H, m), 7.25-7.41 (10H, m), 7.51 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s).

実施例6：6-[(1S)-1,3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム0.095g（2.51mmol, 8eq）をエタノール1.3ml、THF1.3mlに加えた。0～5℃で塩化カルシウム0.14g（1.26mmol, 4eq）を加え、同温で30分撹拌した。0～5℃でメチル（3S）-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアート0.188g（0.314mmol）を加え、30分撹拌した。室温で4.5時間撹拌した。35℃以下で水7mlを滴下した。1N塩酸水溶液2.5mlを滴下、酢酸エチル10mlで希釈後、分液した。有機層を飽和重曹水2ml、飽和食塩水2mlで順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さをIPE2mlでほぐし、結晶をろ取、IPE1mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥（40℃）して6-[(1S)-1,3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを0.16g得た（収率90%）。

<sup>1</sup>H NMRは実施例5で得られた化合物と一致した。

実施例7：6-[(7S)-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1

， 2-c] イミダゾール-7-イル] -N-メチル-2-ナフタミドの製造

6- [(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダ  
ゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミド 0.35 g (0.  
62 mmol) に THF 7 ml、ジイソプロピルエチルアミン 0.42 ml (2.  
47 mmol, 4 eq) を加えた。0~5℃で塩化メチルスルホン 0.07  
2 ml (0.93 mmol, 1.5 eq) を滴下後、0~5℃で40分撹拌した  
。メタノール 1.8 ml、アセトニトリル 3.5 ml、を加え、60~65℃で  
4時間撹拌した。25℃まで冷却後、酢酸エチル 7 ml を加え、0~5℃で0.  
5 N 塩酸-飽和塩化アンモニウム水溶液 3.5 ml を滴下後、水 1 ml を加えた  
。水層を分取後、有機層を0.5 N 塩酸-飽和塩化アンモニウム水溶液 2 ml で  
2回逆抽出した。水層を合わせ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8 に調整し  
た。25℃で2時間、0~5℃で2時間撹拌した。結晶をろ取、水洗した。恒量  
になるまで真空乾燥 (50℃) して 6- [(7S)-ヒドロキシ-6, 7-ジヒ  
ドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル] -N-メチル-2-  
ナフタミドを 0.87 g 得た (収率 62%、鏡像体過剰率 98.2% ee)。  
<sup>1</sup>H NMR ( (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.89-3.02 (2H, m), 3.04 (3H, d, J=4.6 Hz), 4.12-4.25 (1H, m),  
4.27-4.43 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, q, J=4.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.89 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s)。

実施例 8 : 6- [(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミドの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 1.04 g (16 mmol) に THF 8 ml、クロロトリメチルシラン 0.15 ml (1.18 mmol) を加え、35~40℃で5分撹拌した。45~52℃でブromo酢酸 tert-ブチル 2.36 ml (16 mmol) の THF 20 ml 溶液を10分かけて滴下した。65~67℃で1時間撹拌後、25℃まで冷却した。(+) -シンコニン 1.32 g (4.5 mmol)

5 o 1, 1.25 eq) に THF 8.5 ml を加えた。4~6℃で上記リフォルマツキー試薬を 15 分かけて滴下した。5~7℃でピリジン 1.16 ml (14.4 mmol, 4 eq) を 2 分かけて滴下した。5~6℃で 30 分撹拌した。-44~-39℃で N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド 1.88 g (3.6 mmol) の THF 15 ml 溶液を 7 分かけて滴下した。-44~-35℃で 5 時間 20 分撹拌した。1 N 塩酸水溶液 10 ml を滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル 50 ml で希釈後、1 N 塩酸水溶液 10 ml を加え分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 20 ml で 2 回、水 20 ml、飽和重曹水 20 ml で順次洗浄した。有機層を 0.1 N 塩酸水溶液 10 ml、水 10 ml、酢酸エチル 10 ml を加え、分液した。有機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄後、20℃以下で減圧濃縮した。濃縮残さに n-ヘキサン 10 ml を加え、結晶をほぐし、ろ取、n-ヘキサン 10 ml で洗浄した。恒量になるまで風乾して tert-ブチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを 2.48 g 得た (鏡像体過剰率 95.0% ee)。

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.30 (9H, s), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.25 (2H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 5.26 (1H, s), 6.34 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.25-7.37 (10H, m), 7.70-7.84 (4H, m) 8.04 (1H, s), 8.21 (1H, s)

25 水素化ホウ素ナトリウム 0.47 g (12.5 mmol, 8 eq) にエタノール 6.5 ml、THF 6.5 ml に加えた。4~5℃で塩化カルシウム 0.7 g (6.27 mmol, 4 eq) を加え、4~5℃で 35 分撹拌した。5℃で tert-ブチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノート 1 g (1.57 mmol) を加えた。23~29℃で 6 時間撹拌した。水 35 ml を滴下した。1 N 塩酸水溶液 12.5 ml を滴下、酢酸エ

チル 20 ml で希釈後、分液した。水層を酢酸エチル 20 ml で再抽出した。有機層を合わせ、水 10 ml、飽和食塩水 10 ml で順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さをエタノール 1 ml で溶解させ、一晚静置した。結晶をろ取、エタノール 0.2 ml で洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 0.5 ml、IPE 1 ml を加え、結晶をほぐし、ろ取、酢酸エチル/IPE=1/10.75 ml で洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (40℃) して 6-[(1S)-1,3-ジヒドロキシー-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを 0.5 g 得た (収率 61%)。

<sup>1</sup>H NMR は実施例 5 で得られた化合物と一致した。

実施例 9 : イソプロピル (3S)-3-ヒドロキシー-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

亜鉛粉末 5 g に 0.1 N 塩酸水溶液 50 ml を加え、10 分激しく攪拌後、ろ取、水 30 ml、エタノール 30 ml、エーテル 30 ml で順次洗浄した。亜鉛をろ取、100℃で 8 時間真空乾燥した。アルゴン雰囲気下、上記亜鉛粉末 0.52 g (8 mmol) に THF 4 ml、クロロトリメチルシラン 0.075 ml (0.59 mmol) を加えた。25~28℃で 2 分攪拌後、プロモ酢酸イソプロピル 1.04 ml (8 mmol) の THF 溶液 10 ml を 10 分かけて滴下した。45~50℃で 45 分攪拌した。-33~-35℃で N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド 0.94 g (1.8 mmol) の THF 7.5 ml 溶液を 5 分かけて滴下した。-40~-35℃で 30 分、15~25℃で 3 時間、45~50℃で 50 分攪拌した。25℃で 1 N 塩酸水溶液 5 ml を滴下後、酢酸エチル 25 ml で希釈、1 N 塩酸水溶液 5 ml を加え分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 5 ml で 2 回、水 10 ml、飽和重曹水 5 ml、飽和食塩水 5 ml で順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 2 ml を加えた。結晶をろ取、酢酸エチル 1 ml で洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してイソプロピル (3S)-3-ヒドロキシー-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-



(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノアートを0.78 g 得た (収率70%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.06 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.06 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, dd,  $J=8.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, quint,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.20 (1H, s), 6.33 (1H, d,  $J=4.1\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.39 (10H, m), 7.71-7.83 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.21 (1H, s).

実施例10: 6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム0.095 g (2.51 mmol, 8 eq) にTHF 3 ml、塩化亜鉛0.17 g (1.25 mmol, 8 eq) を加えた。25℃で10分攪拌した。イソプロピル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ) カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノアートを0.2 g (0.31 mmol) を加えた。40℃で31時間攪拌した。25℃まで冷却後、水3滴滴下後、水11 ml、飽和塩化アンモニウム水溶液1 ml、酢酸エチル12 mlを加え、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液1 mlと水8 mlの混合溶液、水8 mlで2回、順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さを水4 mlでほぐし、結晶をろ取した。恒量になるまで真空乾燥 (40℃) して6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを0.15 g 得た (収率76%)。

$^1\text{H}$  NMRは実施例1で得られた化合物と一致した。

実施例11: 6-[(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末1.04 g (16 mmol) にTHF 8 ml、ク

ロトリメチルシラン 0.15 ml (1.18 mmol) を加え、35~40℃で5分撹拌した。45~52℃でブromo酢酸 *tert*-ブチル 2.36 ml (16 mmol) の THF 20 ml 溶液を10分かけて滴下した。65~67℃で1時間撹拌後、25℃まで冷却した。(+) -シンコニン 1.32 g (4.5 mmol, 1.25 eq) に THF 8.5 ml を加えた。4~6℃で上記リフォルマツキー試薬を15分かけて滴下した。5~7℃でピリジン 1.16 ml (14.4 mmol, 4 eq) を2分かけて滴下した。5~6℃で30分撹拌した。-44~-39℃で *N*-メチル-6-[(1-トリチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド 1.88 g (3.6 mmol) の THF 15 ml 溶液を7分かけて滴下した。-44~-35℃で5時間20分撹拌した。1*N*塩酸水溶液 10 ml を滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル 50 ml で希釈後、1*N*塩酸水溶液 10 ml を加え分液した。有機層を1*N*塩酸水溶液 20 ml で2回、水 20 ml、飽和重曹水 20 ml で順次洗浄した。有機層を0.1*N*塩酸水溶液 10 ml、水 10 ml、酢酸エチル 10 ml を加え、分液した。有機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄後、20℃以下で減圧濃縮した。濃縮残さに *n*-ヘキサン 10 ml を加え、結晶をほぐし、ろ取、*n*-ヘキサン 10 ml で洗浄した。恒量になるまで風乾して *tert*-ブチル (3*S*)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)プロパノアートを 2.48 g 得た (鏡像体過剰率 95.0% ee)。

水素化ホウ素ナトリウム 0.47 g (12.5 mmol, 8 eq) に THF 15 ml を加えた。30℃で塩化亜鉛 0.85 g (6.27 mmol, 4 eq) を加え、35~37℃で15分撹拌した。35℃で *tert*-ブチル (3*S*)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)プロパノアート 1 g (1.57 mmol) を加えた。45~49℃で24時間30分撹拌した。35℃以下で水 5 ml を滴下した。水 15 ml、飽和塩化アンモニウム水溶液 5 ml を加え、20~25℃で6時間撹拌した。酢酸エチル 50 ml、エタノール 10 ml、水 10 ml で希釈後、不溶物をろ過した。ろ液を分液後、有機層を水 20

m l、飽和食塩水 20 m l で順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 1 m l、I P E 2 m l を加え、結晶をほぐし、ろ取、酢酸エチル/I P E=1/1 1. 25 m l で2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (40℃) して6-[ (1 S) -1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを0. 48 g 得た (収率58%)。

<sup>1</sup>H NMRは実施例5で得られた化合物と一致した。

#### 実施例12：6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N, N-ジイソプロピル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム0. 11 g (2. 94 mmol, 8 eq) にエタノール1. 5 m l、THF 1. 5 m l を加えた。0℃で塩化カルシウム0. 16 g (1. 47 mmol, 4 eq) を加え、0~3℃で25分撹拌した。0℃でエチル 3-{6-[ (ジイソプロピルアミノ) カルボニル]-2-ナフチル}-3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノア-0. 25 g (0. 37 mmol) を加えた。20~23℃で8時間15分撹拌した。水13 m l を滴下後、25℃で15分撹拌した。結晶をろ取、水で洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (50℃) して6-[1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N, N-ジイソプロピル-2-ナフタミドを0. 21 g 得た (収率90%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 34 (12H, br s), 2. 27-2. 40 (1H, m), 2. 48-2. 61 (1H, m), 3. 70 (2H, t, J=5. 0 Hz), 3. 83 (3H, br s), 4. 54 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J=1. 6 Hz), 7. 08-7. 17 (6H, m), 7. 28-7. 40 (11H, m), 7. 51 (1H, dd, J=8. 4, 1. 8 Hz), 7. 71-7. 81 (3H, m) 7. 97 (1H, s)。

参考例5：エチル (3 S) -3-ヒドロキシ-3-{6-[ (メチルアミノ)

カルボニル] - 2 - ナフチル} - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノアートの製造

- アルゴン雰囲気下、19～21℃でR i e k e - Z n 5 g の T H F 105 m l 溶液にブromo酢酸エチル 8.44 m l (76.5 m m o l) の T H F 35 m l 溶液を20分かけて滴下した。20～25℃で20分攪拌後、3時間30分静置した。8℃で上記リフォルマツキー試薬 30 m l に (+) - シンコニン 1.26 g (4.3 m m o l, 1.25 e q) を加えた。5～7℃でピリジン 1.1 m l (13.8 m m o l, 4 e q) を滴下した。4～7℃で15分攪拌後、-8～-6℃でN - メチル - 6 - [(1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) カルボニル] - 2 - ナフタミド 1.79 g (3.4 m m o l) の T H F 15 m l 溶液を滴下した。-10～-8℃で2時間30分攪拌した。1 N 塩酸水溶液 10 m l を滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル 50 m l で希釈後、1 N 塩酸水溶液 10 m l を加え分液した。有機層を1 N 塩酸水溶液 20 m l で2回、水 20 m l 、飽和重曹水 20 m l 、飽和食塩水 20 m l で順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 4 m l 、I P E 2 m l を加えた。結晶をろ取、酢酸エチル 2 m l で3回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してエチル (3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノアートを 1.41 g 得た (収率 68%、鏡像体過剰率 63.1% e e)。
- <sup>1</sup>H NMR は実施例 4 で得られた化合物と一致した。

参考例 6 : エチル (3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノアートの製造

- t e r t - ブチル (3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノアート 5 g (7.84 m m o l) にエタノール 150 m l 、テトライソプロポキシチタン 6.9 m l (23.5 m m o l, 3 e q) を加えた。60～65℃で28時間40分攪拌した。0～10℃で1 N 塩酸水溶液 50 m

1を滴下、酢酸エチル150mlで希釈後、飽和食塩水50mlを加え、分液した。有機層を1N塩酸水溶液25mlと飽和食塩水65mlの混合溶液で2回、飽和重曹水25ml、飽和食塩水50mlで2回、順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル50ml、THF 10ml、水10mlを加え、分液した。  
5。有機層を飽和食塩水10mlで2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さにIPE 15mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、IPE 5mlで2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(40℃)してエチル (3S) - 3-ヒドロキシ-3- {6-[ (メチルアミノ) カルボニル] - 2-ナフチル} - 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートを3.8g得た(収率80%、鏡像体過剰率94.8% ee)。  
10

$^1\text{H}$  NMRは実施例4で得られた化合物と一致した。

さらに、本発明のステロイド $\text{C}_{17,20}$ リアーゼ阻害剤を合成する工程04で用いるリフォルマツキー反応に有用な安定な形態のリフォルマツキー試薬を合成した。  
15

### 実施例13：ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ( $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ ) の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末52.3g (0.8グラム原子) にTHF 200ml、クロロトリメチルシラン5ml (39.4mmol) を加え、20~25℃で30分攪拌した。22~45℃でブromo酢酸エチル44.4ml (0.4mmol) のTHF 500ml溶液を滴下した。32~45℃で1時間攪拌後、25℃まで自然冷却した。  
20

冷却後、窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去し、THF 150mlで洗浄した。濾液を減圧下、約150mlまで濃縮した(結晶析出)。氷冷攪拌後、窒素雰囲気下、結晶を窒素加圧濾過した。THF 20mlで洗浄後、液切れするまで窒素を送風し、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ( $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ ) を88.9g得た(白色結晶、収率73%)。  
25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) , (ppm) :  $\delta$  1.10 (6H, t,  $J=7$ .

1 Hz), 1.20 (4H, s), 1.74–1.82 (8H, m), 3.54–3.66 (8H, m), 3.84 (4H, q,  $J=7.1$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm):  $\delta$  177.7, 67.3, 57.5, 25.4, 19.6, 15.0.

5  $^1\text{H}$  NMR (ピリジン- $d_5$ ), (ppm):  $\delta$  1.06 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.86 (4H, s), 1.57–1.69 (8H, m), 3.59–3.72 (8H, m), 4.07 (4H, q,  $J=7.1$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (ピリジン- $d_5$ ), (ppm):  $\delta$  179.4, 67.6, 58.0, 25.6, 18.7, 14.7.

10  $^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ ), (ppm):  $\delta$  1.17 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.86 (4H, s), 1.69–1.79 (8H, m), 3.54–3.64 (8H, m), 4.04 (4H, q,  $J=7.1$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (THF- $d_8$ ), (ppm):  $\delta$  187.0, 68.2, 61.6, 22.0, 61.6, 14.7.

15 FT-IR (マイクロATR法) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3512, 2983, 2897, 1736, 1695, 1589, 1446, 1371, 1286, 1244, 1070, 1022, 918, 858, 769.

20 実施例 14 : ブロモ亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ((BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub>) の X 線結晶構造解析

得られたブロモ亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ((BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub>) の X 線結晶構造解析を行った。これにより、この結晶は図 1 に示す構造を有することが確認された。この構造における結合長および結合角を表 1 および表 2 に、結晶学的データおよび構造精密化データを表 3 に示す。

表 1 : ブロモ亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶の結合長

結合長	(Å)		結合長	(Å)
Br (1) - Zn (2)	2.334		Zn (2) - C (3)	1.996
Zn (2) - O (5)	2.029		Zn (2) - O (9)	2.049
C (3) - C (4)	1.21		C (4) - O (5)	1.47
C (4) - O (6)	1.33		O (6) - C (7)	1.46
C (7) - C (8)	1.41		O (9) - C (10)	1.42
C (9) - C (13)	1.42		C (10) - C (11)	1.49
C (11) - C (12)	1.37		C (12) - C (13)	1.42

表 2 : ブロモ亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶の結合角

結合角	(°)		結合角	(°)
Br (1) - Zn (2) - C (3)	112.4		Br (1) - Zn (2) - O (5)	122.5
Br (1) - Zn (2) - O (9)	105.0		C (3) - Zn (2) - O (5)	109.9
C (3) - Zn (2) - O (9)	91.3		O (5) - Zn (2) - O (9)	111.2
Zn (2) - C (3) - C (4)	129.6		C (3) - C (4) - O (5)	125
C (3) - C (4) - O (6)	120.6		O (5) - C (4) - O (6)	113
Zn (2) - O (5) - C (4)	108.1		C (4) - O (6) - C (7)	116
O (6) - C (7) - C (8)	111		Zn (2) - O (9) - C (10)	122.6
Zn (2) - O (9) - C (13)	122.8		C (10) - O (9) - C (13)	109.7
O (9) - C (10) - C (11)	104		C (10) - C (11) - C (12)	108
C (11) - C (12) - C (13)	109		O (9) - C (13) - C (12)	106

表 3 : 結晶学的データおよび構造精密化データ	
化学式	$C_8H_{15}BrO_3Zn$
分子量	304.49
結晶色、晶癖	無色、柱状
結晶系	単斜系
格子定数	$a = 19.93(1) \text{ \AA}$ $b = 8.347(7) \text{ \AA}$ $c = 17.860(8) \text{ \AA}$ $\beta = 125.94(3)$ $V = 2405(2) \text{ \AA}^3$
空間群	$C2/c$ (#15)
Z 値	8
D 計算値	$1.682 \text{ g/cm}^3$
独立な反射数	2074 ( $R_{int} = 0.086$ )
観測反射数	1509
変数の数	118
残差: R ; Rw	0.079 ; 0.233
適合度指標	1.04
最終サイクルにおける最大シフト/エラー	0.00
最終回折マップ中の最大ピーク	$1.21 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$
最終回折マップ中の最小ピーク	$-1.40 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

### 実施例 15 : ブロモ亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ( $(BrZnCH_2COOEt \cdot THF)_2$ ) の製造

5 アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 52.3 g (0.8 グラム原子) にシクロペンチルメチルエーテル 100 ml、クロトリメチルシラン 5.1 ml (40 mmol) を加え、20～25℃で20分間攪拌した。30～40℃でブロモ酢酸エチル 44.2 ml (0.4 mol) のシクロペンチルメチルエーテル 250 ml 溶液を滴下した。30～40℃で30分間攪拌した後、25℃まで自然冷却した。

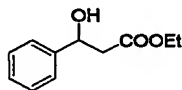
10 冷却後、窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去した。0～10℃で濾液に THF 65 ml (0.80 mmol) を滴下すると晶析した。2時間攪拌後、結晶を窒素加圧濾過した。シクロペンチルメチルエーテル 40 ml で洗浄後、液切れするまで窒素を送風して、ブロモ亜鉛酢酸エチル・THF 二核錯体結晶 ( $(BrZnCH_2$



COOEt·THF)<sub>2</sub>) を 1.13 g 得た (白色結晶、含有溶媒補正収率 75.0%)。

<sup>1</sup>H NMR は実施例 13 で得られた化合物と一致した。

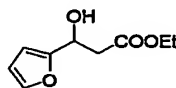
#### 実施例 16 : エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノートの製造



窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub> 3.96 g (6.50 mmol, 0.65 当量 (出発原料であるカルボニル化合物に対する当量数。以下同じ。)) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で撹拌しながら、ベンズアルデヒド 1.06 g (10 mmol) の THF 溶液 5 ml を滴下した。0~5℃で 3 時間撹拌した。20℃以下で 1N 塩酸水溶液 25 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1N 塩酸水溶液 10 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.76 g 得た (収率 91%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm) : δ 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.67-2.82 (2H, m), 3.26 (1H, d, J=3.4 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.14 (1H, quint, J=4.0 Hz), 7.27-7.40 (5H, m)。

#### 実施例 17 : エチル 3-(2-フリル)-3-ヒドロキシプロパノートの製造

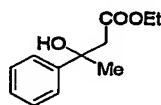


窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub> 6.09 g (10 mmol, 1.0 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で撹拌しながら、2-フルフラール 0.96 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。0~5℃で 3 時間撹拌した。20℃以下で 1N 塩酸水溶液 25 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を

1 N塩酸水溶液 10 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×3)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.77 g 得た (収率 91%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm) : δ 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.79–2.95 (2H, m), 3.24 (1H, br s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.14 (1H, br s), 6.28 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.33 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.6 Hz)。

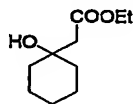
#### 10 実施例 18 : エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルブタノートの製造



窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt · THF)<sub>2</sub> 3.96 g (6.50 mmol, 0.65 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、アセトフェノン 1.20 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液 25 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液 10 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.99 g 得た (収率 96%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm) : δ 1.13 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 2.88 (2H, dd, J=56.7, 15.9 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.37 (1H, s), 7.20–7.47 (5H, m)。

#### 25 実施例 19 : エチル (1-ヒドロキシシクロヘキシル) アセタートの製造

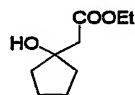


窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt · THF)<sub>2</sub> 6.09 g (10 mmol)

mol, 1.0当量)にTHF 30mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、シクロヘキサノン0.98g (10mmol)のTHF 5ml溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15mlを滴下した後、酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10ml (×2)、飽和食塩水10ml、飽和重曹水20ml (×2)、飽和食塩水10ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.76g得た (収率95%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.38–1.74 (10H, m), 2.46 (2H, s), 3.40 (1H, s), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) .

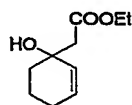
#### 実施例20 : エチル (1-ヒドロキシシクロペンチル) アセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09g (10mmol, 1.0当量)にTHF 30mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、シクロペンタノン0.84g (10mmol)のTHF 5ml溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15mlを滴下した後、酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液10ml (×2)、飽和食塩水10ml、飽和重曹水20ml (×2)、飽和食塩水10ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.73g得た (収率94%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54–1.68 (4H, m), 1.77–1.89 (4H, m), 2.60 (2H, s), 3.37 (1H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) .

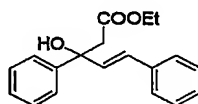
実施例 21 : エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) アセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09 g (10 mmol, 1.0当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン 0.96 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 10 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.61 g 得た (収率 94%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.60–2.05 (6H, m), 2.55 (2H, dd,  $J=19.3$ , 15.6 Hz), 3.57 (1H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.67 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 5.80–5.86 (1H, m)。

実施例 22 : エチル (4E)-3-ヒドロキシ-3,5-ジフェニルペント-4-エノアートの製造

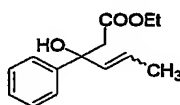


窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol, 1.0当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、(E)-カルコン 1.04 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)

、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.44 g 得た (収率 97%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.04 (2H, dd,  $J=22.8, 15.7$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.81 (1H, s), 6.42 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.25–7.53 (10H, m)。

### 実施例 23 : エチル 3-ヒドロキシ-3-フェニルヘキス-4-エノアートの製造

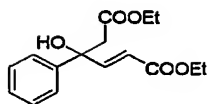


窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、フェニルプロペニルケトン 0.73 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製 (展開溶媒 ; 酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/3) して目的物を 1.09 g 得た (収率 93%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.16 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.69 (3H, d,  $J=5.2$  Hz), 2.91 (2H, dd,  $J=24.2, 15.8$  Hz), 4.09 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.60–5.76 (2H, m), 7.23–7.46 (5H, m)。

### 実施例 24 : ジエチル (2E)-4-ヒドロキシ-4-フェニルヘキス-2-エネジオアートの製造

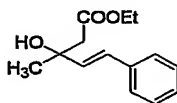
88



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で  
 5 攪拌しながら、trans-エチル 3-ベンゾイルアクリレート 1.02 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.42 g 得た (収率 97%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.18 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.99 (2H, dd,  $J=36.0, 16.1\text{ Hz}$ ), 4.08–4.20 (4H, m), 4.84 (1H, s), 6.14 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.23–7.46 (5H, m)。

#### 実施例 25 : エチル (4E) - 3-ヒドロキシ-3-メチル-5-フェニルペント-4-エノアートの製造

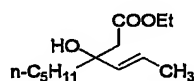


20 窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、trans-4-フェニル-3-ブテン-2-オン 0.73 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 8.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml  
 25 で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.

17 g 得た (収率 100%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.42 (3H, s), 2.66 (2H, dd,  $J=19.5, 15.6\text{ Hz}$ ), 4.05 (1H, s), 4.15 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.27 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.39 (5H, m)。

#### 実施例 26 : エチル (4E) - 3-ヒドロキシ-3-ペンチルヘキス-4-エノートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に THF 15 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、trans-3-ノネン-2-オン 0.70 g (5 mmol) の THF 2.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 8.5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.13 g 得た (収率 99%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.23–1.40 (12H, m), 2.00 (2H, q,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.54 (2H, dd,  $J=18.7, 15.5\text{ Hz}$ ), 3.84 (1H, s), 4.15 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.49–5.71 (2H, m)。

#### 実施例 27 : エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) アセタートの製造

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3.05 g (5 mmol)

5      o 1, 1.0 当量) にトルエン 20 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃  
で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン 0.48 g (5 mmol) のト  
ルエン 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1 N塩  
酸水溶液 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液し  
た。有機層を1 N塩酸水溶液 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2)、飽和  
重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層  
を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を0.87 g 得た (収  
率 95%)。

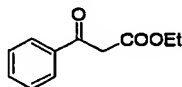
<sup>1</sup>H NMRは実施例 21 で得られた化合物と一致した。

#### 10      実施例 28 : エチル (1-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-イル) ア セタートの製造

15      窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub> 3.05 g (5 mmol, 1.0 当量) に酢酸エチル 20 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃  
で攪拌しながら、2-シクロヘキセン-1-オン 0.48 g (5 mmol) の  
酢酸エチル 5 ml 溶液を滴下した。0～5℃で3時間攪拌した。20℃以下で1  
N塩酸水溶液 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分  
液した。有機層を1 N塩酸水溶液 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2)、  
飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 10 ml で順次洗浄した。洗浄後、有  
20      機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を0.80 g 得た  
(収率 87%)。

<sup>1</sup>H NMRは実施例 21 で得られた化合物と一致した。

#### 25      実施例 29 : エチル 3-オキソ-3-フェニルプロパノートの製造



25      窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub> 12.2 g (20 mmol, 4.0 当量) にTHF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃  
で攪拌しながら、ベンゾニトリル 1.03 g (5 mmol) のTHF 2.5 ml



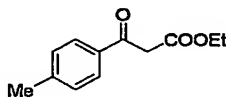
溶液を滴下した。20～25℃で27時間撹拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液15mlを滴下した後、20～25℃で1時間撹拌した。酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液15ml、飽和食塩水20ml、飽和重曹水20ml(×3)、飽和食塩水20mlで順次洗浄した。

5 洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.64g得た(収率85%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  [1.26 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.34 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )] (3H), [3.99 (s), 5.67 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.18–4.31 (2H, m), 7.44–7.96 (5H, m) .

10

実施例30 : エチル 3-(4-メチルフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造



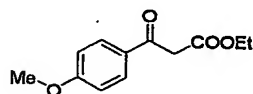
15 窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09g (10mmol, 1.0当量) にTHF30mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で撹拌しながら、p-トルニトリル1.17g (10mmol) のTHF5ml溶液を滴下した。20～25℃で46時間撹拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液15mlを滴下した後、20～25℃で1時間撹拌した。酢酸エチル50ml

20 1で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液15ml、飽和食塩水20ml、飽和重曹水20ml(×2)、飽和食塩水20mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.88g得た(収率91%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  [1.25 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.33 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )] (3H), [2.39 (s), 2.42 (s)] (3H), [3.96 (s), 5.63 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17–4.24 (2H, m), 7.20–7.86 (4H, m) .

25

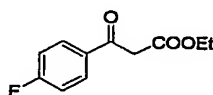
実施例 31 : エチル 3- (4-メトキシフェニル) -3-オキソプロパノエートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09 g (10 mmol, 1.0 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、アニソニトリル 1.33 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で92時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で1時間35分攪拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 2.08 g 得た (収率 94%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  [1.25 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.33 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )] (3H), 3.87 (3H, s), [3.94 (s), 5.58 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17–4.24 (2H, m), 6.94 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) .

実施例 32 : エチル 3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソプロパノエートの製造

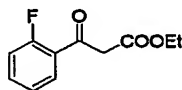


窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09 g (10 mmol, 1.0 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、4-フルオロベンゾニトリル 1.21 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で26時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で1時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 15 ml、

飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗淨した。洗淨後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.96 g 得た (収率 93%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm) : δ [1.26 (t, J=7.1 Hz), 1.34 (t, J=7.1 Hz)] (3H), [3.96 (s), 5.61 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.18–4.25 (2H, m), 7.07–8.02 (4H, m) .

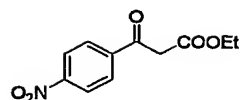
### 実施例 33 : エチル 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造



窒素雰囲気下、(BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub> 6.09 g (10 mmol, 1.0 当量) に THF 30 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2-フルオロベンゾニトリル 1.21 g (10 mmol) の THF 5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で 46 時間攪拌した。20℃以下で 10% 塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、20～25℃で 1 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1N 塩酸水溶液 15 ml、飽和食塩水 20 ml、飽和重曹水 20 ml (×2)、飽和食塩水 20 ml で順次洗淨した。洗淨後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を 1.94 g 得た (収率 92%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm) : δ [1.26 (t, J=7.1 Hz), 1.34 (t, J=7.1 Hz)] (3H), [3.98 (s), 5.84 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.17–4.28 (2H, m), 7.08–7.97 (4H, m) .

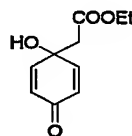
### 実施例 34 : エチル 3-(4-ニトロフェニル)-3-オキソプロパノエートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  6.09 g (10 mmol, 1.0当量) にTHF 30 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、p-ニトロベンゾニトリル1.48 g (10 mmol) のTHF 10 ml溶液を滴下した。20～25℃で21時間攪拌した。20℃以下で10%塩酸水溶液15 mlを滴下した後、20～25℃で2時間攪拌した。酢酸エチル50 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液15 ml、飽和食塩水20 ml、飽和重曹水20 ml (×2)、飽和食塩水20 mlで順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、結晶をn-ヘキサンでほぐし、濾取し、n-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥(40℃)後、目的物を2.09 g得た(収率88%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm):  $\delta$  [1.26 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.35 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ )] (3H), [4.03 (s), 5.76 (s), 12.6 (s)] (2H), 4.19–4.34 (2H, m), 7.92–8.35 (4H, m)。

#### 実施例35：エチル (1-ヒドロキシ-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

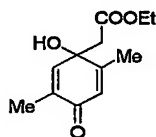


窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6当量) にTHF 6 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、p-ベンゾキノン0.36 g (3.33 mmol) のTHF 2.5 ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5 mlを滴下した後、酢酸エチル25 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／  
n-ヘキサン＝1／3、1／2）して目的物を0.46 g得た（収率70％）。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.70 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, s), 6.17 (2H, d,  $J=10.1\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=10.1\text{ Hz}$ ) .

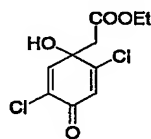
実施例36：エチル（1-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル）アセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6当量) にTHF 6 mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,5-ジメチル-p-ベンゾキノン0.45 g (3.33 mmol) のTHF 3 ml溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液5 mlを滴下した後、酢酸エチル25 mlで希釈し、次いで、  
15 分液した。有機層を1 N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／n-ヘキサン＝1／3、1／2）して目的物を0.65 g得た（収率87％）。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.88 (3H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 2.07 (3H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 2.48 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 2.88 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.76 (1H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ) .

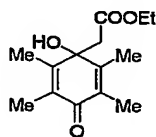
実施例 37 : エチル (2,5-ジクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6 当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,5-ジクロロ-p-ベンゾキノン 0.59 g (3.33 mmol) の THF 6.5 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／n-ヘキサン＝1／3、1／2）して目的物を 0.81 g 得た（収率 92%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.71 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 3.11 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 4.23 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.30 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.24 (1H, s) .

実施例 38 : エチル (1-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラメチル-4-オキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

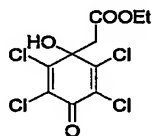


窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6 当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,3,5,6-テトラメチル-1,4-ベンゾキノン 0.45 g (3.33 mmol) の THF 4 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌し

た。20℃以下で1N塩酸水溶液5mlを滴下した後、酢酸エチル25mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml(×2)、水5ml、飽和重曹水5ml(×2)、飽和食塩水5ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を0.79g得た(収率94%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.09 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.84 (6H, d,  $J=0.9\text{ Hz}$ ), 2.05 (6H, d,  $J=0.9\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, s), 2.77 (2H, s), 3.96 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

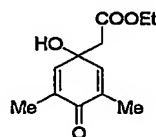
実施例39 : エチル (2,3,5,6-テトラクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキソシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22g (2mmol, 0.6当量) にTHF 6mlを加えた。アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌しながら、2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン0.82g (3.33mmol) のTHF 26ml溶液を滴下した。20~25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10mlを滴下した後、酢酸エチル50mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml(×2)、水5ml、飽和重曹水10ml(×2)、飽和食塩水5ml(×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.04g得た(収率94%)。

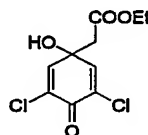
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (2H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, s).

実施例40 : エチル (1-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-4-オキソシクロヘ

キサー-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6 当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,6-ジメチル-p-ベンゾキノン 0.45 g (3.33 mmol) の THF 3 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1 N 塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製(展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3)して目的物を 0.60 g 得た(収率 80%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.89 (6H, s), 2.64 (2H, s), 3.87 (1H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.68 (2H, s)。

実施例 41: エチル (3,5-ジクロロ-1-ヒドロキシ-4-オキシシクロヘキサー-2,5-ジエン-1-イル) アセタートの製造

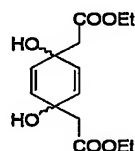
窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  1.22 g (2 mmol, 0.6 当量) に THF 6 ml を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌しながら、2,6-ジクロロ-p-ベンゾキノン 0.59 g (3.33 mmol) の THF 3 ml 溶液を滴下した。20～25℃で1時間攪拌した。20℃以下で1 N 塩酸水溶液 5 ml を滴下した後、酢酸エチル 25 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 10



m l (× 2)、飽和食塩水 5 m l (× 2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3）して目的物を 0. 7 6 g 得た（NMR 収率 7 4 %；内部標準トリオキサン）。精製品として目的物 0. 4 8 g を得た（収率 5 4 %）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1. 3 1 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2. 7 7 (2H, s), 4. 2 1–4. 2 9 (3H, m), 7. 1 5 (2H, s) .

10 実施例 4 2 : ジエチル (1, 4-ジヒドロキシシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1, 4-イル) ジアセタートの製造



窒素雰囲気下、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  3. 0 5 g (5 mmol, 1. 5 当量) に THF 1 5 m l を加えた。アルゴン雰囲気下、0～5℃で  
15 攪拌しながら、*p*-ベンゾキノン 0. 3 6 g (3. 3 3 mmol) の THF 2. 5 m l 溶液を滴下した。20～25℃で3時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 7. 5 m l を滴下した後、酢酸エチル 2 5 m l で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 m l (× 2)、水 5 m l、飽和重曹水 1 0 m l (× 2)、飽和食塩水 5 m l (× 2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）して目的物を 0. 6 2 g 得た（収率 6 6 %）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1. 2 6 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2. 6 6 (4H, s), 3. 4 9 (2H, s), 4. 1 5 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 5. 9 7 (4H, s) .

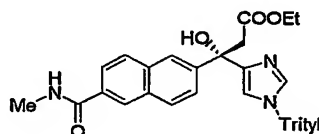
25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm) :  $\delta$  1. 2 7 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2. 5 5 (4H, s), 3. 5 8 (2H, s), 4. 1 7 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 5. 9 6 (4H, s) .

(cis体とtrans体を単離して<sup>1</sup>H NMR測定した。)

#### 実施例43：ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末2616g(40グラム原子)にTHF10L、  
クロロトリメチルシラン253ml(2mol)を加えた。25℃で30分攪拌  
した。25～35℃でブromo酢酸エチル2212ml(20mol)のTHF2  
5L溶液を滴下した。31～35℃で30分攪拌した。25℃まで自然冷却して  
、約0.535Mのブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を37L得  
た。

#### 実施例44：エチル (3S)-3-ヒドロキシー-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノエートの製造



アルゴン雰囲気下、0～5℃で実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチル  
テトラヒドロフラン溶液431ml(0.23mol)に(+)-シンコニン2  
1.2g(72mmol, 1.25当量)を加えた。0～5℃でピリジン18.  
6ml(230mmol, 4当量)を7分かけて滴下した。0～5℃で20分攪  
拌した。-42～-40℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダ  
ゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド30g(57.5mmol)  
のTHF300ml溶液を30分かけて滴下した。-45～-40℃で1時間攪  
拌した。1N塩酸水溶液430mlを滴下した後、酢酸エチル430mlで希釈  
後、20～25℃で30分攪拌した。分液後、有機層を1N塩酸水溶液290m  
l、水290ml、飽和重曹水290ml(×2)、飽和食塩水290mlで順  
次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、濃縮残渣に酢酸エチル90mlを加え、50  
℃に加温して溶解させた。20～25℃で1時間攪拌した。IPE90mlを加  
え、0～5℃で2時間攪拌した。結晶を濾取し、IPE30mlで洗浄した。洗

浄後、恒量になるまで真空乾燥（50℃）してエチル（3S）-3-ヒドロキシ-3-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-2-ナフチル〕-3-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパノアートを29.2g得た（収率83%、鏡像体過剰率93.5%ee）。

- 5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.33 (2H, dd,  $J=9.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 4.04-4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, br s), 6.84 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.38 (10H, m), 7.69-7.84 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s).
- 10

実施例45：エチル（3S）-3-ヒドロキシ-3-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-2-ナフチル〕-3-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパノアートの製造

- 15 アルゴン雰囲気下、4～5℃で実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液4.7ml（2.5mmol, 2.5当量）にハイドロシンコニン0.37g（1.25mmol, 1.25当量）を加えた。5～6℃でピリジン0.32ml（4mmol, 4当量）を滴下した。3～6℃で20分
- 20 攪拌した。-36～-34℃でN-メチル-6-〔（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）カルボニル〕-2-ナフタミド0.52g（1mmol）のTHF 5.2ml溶液を滴下した。-40～-34℃で1時間15分攪拌した。

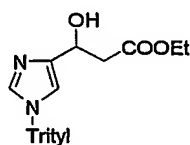
- さらに、-40～-35℃で実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液1.9ml（1mmol, 1当量）を滴下した。-40～
- 25 -38℃で2時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液15mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈後、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml（×2）、水5ml、飽和重曹水5ml（×2）、飽和食塩水5ml（×2）で順次洗浄した。

減圧濃縮後、濃縮残渣にIPE 5mlを加えて再結晶し、結晶を濾取し、IP

E 3 m l で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してエチル (3S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - {6 - [(メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノアートを 0.49 g 得た (収率 80%、鏡像体過剰率 90.9% ee)。

5 <sup>1</sup>H NMR は実施例 44 で得られた化合物と一致した。

実施例 46 : エチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノートの製造

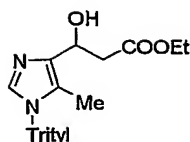


10 アルゴン雰囲気下、3～6℃で1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド 1 g (2.96 mmol) の THF 10 m l 溶液に実施例 43 で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 5.6 m l (2.96 mmol, 1 当量) を滴下した。0～5℃で1時間25分撹拌した。0～3℃で実施例 43 で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 5.6 m l (2.96 mmol, 1 当量) を滴下した。2～3℃で5時間30分撹拌した。20℃以下で1 N 塩酸水溶液 5 m l を滴下した後、酢酸エチル 30 m l で希釈し、  
15 次いで、分液した。有機層を1 N 塩酸水溶液 5 m l、水 5 m l、飽和重曹水 5 m l (×2)、飽和食塩水 5 m l (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 3 m l で再結晶して目的物を  
20 1.16 g 得た (収率 92%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.83 - 2.86 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.09 - 5.13 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.10 - 7.15 (6H, m), 7.26 - 7.39 (10, m)。

25

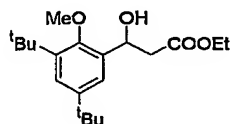
実施例 47 : エチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチル - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノートの製造



アルゴン雰囲気下、4～7℃で5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド0.3g (0.85mmol) のTHF 3ml 溶液に実施例43で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液3.2ml (1.70mmol, 2当量) を滴下した。2～5℃で2時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5ml を滴下した後、酢酸エチル15ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml、水5ml、飽和重曹水2.5ml (×2)、飽和食塩水2.5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 3ml で再結晶して目的物を0.30g 得た (収率80%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.47 (3H, s), 2.74–2.81 (1H, m), 2.98–3.06 (1H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.02–5.06 (1H, m), 7.10–7.16 (6H, m), 7.30–7.33 (10, m)。

#### 実施例48：エチル 3-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロパノートの製造

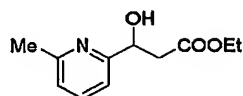


アルゴン雰囲気下、5～7℃で3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシベンズアルデヒド0.5g (2.01mmol) のTHF 5ml 溶液に実施例43で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液7.5ml (4.01mmol, 2当量) を滴下した。5～7℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液5ml を滴下した後、酢酸エチル15ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、結晶を *n*-ヘキサン 4 ml でほぐして目的物を 0.58 g 得た (収率 86%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.26–1.31 (12H, m), 1.39 (9H, s), 2.74–2.78 (2H, m), 3.26 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.82 (3H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 5.49–5.54 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=2.5$  Hz)。

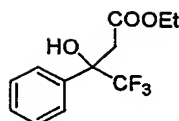
#### 実施例 49 : エチル 3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)プロパノートの製造



アルゴン雰囲気下、5～10℃で2-メチルピリジンカルボキシアルデヒド 1 g (8.25 mmol) の THF 10 ml 溶液に実施例 43 で得られたプロモ亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液 30.9 ml (16.5 mmol, 2当量) を滴下した。0～5℃で2時間30分撹拌した。20℃以下で飽和重曹水 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 30 ml で希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水 10 ml (×3)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製 (展開溶媒 ; 酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1/3) して目的物を 1.48 g 得た (収率 86%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.54 (3H, s), 2.67–2.75 (1H, m), 2.82–2.89 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 5.11–5.17 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7.7$  Hz)。

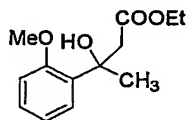
#### 実施例 50 : エチル トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブタノア-

トの製造

アルゴン雰囲気下、7～9℃でトリフルオロアセトフェノン0.75ml (5.35mmol) のTHF 2.75ml 溶液に実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20ml (10.7mmol, 2当量) を滴下した。4～5℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10ml を滴下した後、酢酸エチル30ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.54g 得た (NMR収率97% ; 内部標準ジオキサン) 。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.16 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) , 3.15 (2H, s) , 4.07–4.15 (2H, m) , 5.28 (1H, s) , 7.36–7.43 (3H, m) , 7.58–7.60 (2H, m) .

実施例51 : エチル 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル) プタノアートの製造

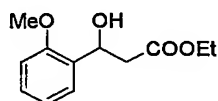


アルゴン雰囲気下、7～10℃でo-メトキシアセトフェノン0.74ml (5.35mmol) のTHF 2.75ml 溶液に実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20ml (10.7mmol, 2当量) を滴下した。4～6℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10ml を滴下した後、酢酸エチル30ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml (×2)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧濃縮して目的物を1.43 g得た (NMR収率96%; 内部標準ジオキサン)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.63 (3H, s), 2.86 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 3.99 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.54 (1H, s), 6.87–6.99 (2H, m), 7.21–7.27 (1H, m), 7.56–7.59 (1H, m) .

実施例52 : エチル 3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル) プロパノ  
アートの製造



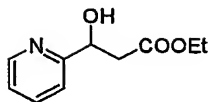
アルゴン雰囲気下、5～10℃でo-メトキシベンズアルデヒド0.65 ml (5.35 mmol) のTHF 2.75 ml 溶液に実施例43で得られたブromo 亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液20 ml (10.7 mmol, 2当量) を滴下した。5～7℃で4時間攪拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液10 ml を滴下した後、酢酸エチル30 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.32 g得た (NMR収率88%; 内部標準トリオキサン)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.66–2.86 (2H, m), 3.44–3.49 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.33–5.39 (1H, m), 6.86–7.00 (1H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.41–7.44 (1H, m) .

実施例53 : エチル 3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イルプロパノアートの製造



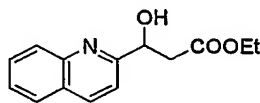
107



アルゴン雰囲気下、5～12℃で2-ピリジンカルボキシアルデヒド1ml（10.5mmol）のTHF10ml溶液に実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液39ml（21mmol，2当量）を滴下した。5～10℃で3時間攪拌した。20℃以下で飽和重曹水15mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水10ml（×4）、飽和食塩水10ml（×2）で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、濾過により不溶物を除去し、濾液を減圧濃縮して目的物を1.87g得た（NMR収率83%；内部標準ジオキサン）。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.72–2.94 (2H, m), 4.14–4.30 (3H, m), 5.16–5.20 (1H, m), 7.19–7.27 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 7.68–7.73 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=4.7Hz) .

#### 実施例54：エチル 3-ヒドロキシ-3-キノリン-2-イルプロパノートの製造



アルゴン雰囲気下、7～11℃で2-キノリンカルボキシアルデヒド1g（6.36mmol）のTHF10ml溶液に実施例43で得られたブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液23.8ml（12.7mmol，2当量）を滴下した。0～5℃で2時間30分攪拌した。20℃以下で飽和重曹水10mlを滴下した後、酢酸エチル30mlで希釈し、次いで、濾過により不溶物を除去した。濾液を分液後、有機層を飽和重曹水10ml（×2）、5ml飽和食塩水10ml（×2）で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して目的物を1.70g得た（NMR収率74%；内部標準ト

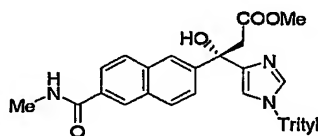
リオキサン)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.78–2.86 (1H, m), 2.94–3.00 (1H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 5.32–5.38 (1H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 7.70–7.75 (1H, m), 7.80–7.84 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 55 : ブロモ亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 4.18 g (0.064 グラム原子) に THF 16 ml、クロトリメチルシラン 0.24 ml (1.92 mmol) を加えた。26℃で30分攪拌した。26～45℃でブロモ酢酸メチル 3.14 ml (32 mmol) の THF 40 ml 溶液を滴下した。30～45℃で50分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.530 M のブロモ亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液を 59 ml 得た。

#### 実施例 56 : メチル (3S) - 3-ヒドロキシ-3- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] - 2-ナフチル} - 3- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートの製造



アルゴン雰囲気下、5～8℃で実施例 55 で得られたブロモ亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液 10 ml (5.4 mmol) に (+) - シンコニン 0.49 g (1.66 mmol, 1.25 当量) を加えた。6～8℃でピリジン 0.43 ml (5.32 mmol, 4 当量) を滴下した。4～6℃で20分攪拌した。-35～-40℃で N-メチル-6- [(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] - 2-ナフタミド 0.69 g (1.32 mmol) の THF 6.9 ml 溶液を滴下した。-40～-35℃で1時間攪拌した。-40

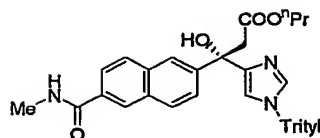
℃で実施例 5 5 で得られたブロモ亜鉛酢酸メチル テトラヒドロフラン溶液 2.5 ml (1.32 mmol) を滴下し、-40~-35℃で1時間攪拌した。0℃以下で1N塩酸水溶液 20 ml を滴下、酢酸エチル 30 ml で希釈後、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、IPE 4 ml を加え、結晶をほぐし、濾取し、IPE 1 ml (×2) で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (40℃) してメチル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートを 0.72 g 得た (収率 92%、鏡像体過剰率 93.6% ee)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.05 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.34 (2H, dd, J=10.8, 16.1 Hz), 3.62 (3H, s), 5.09 (1H, s), 6.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.05-7.10 (5H, m), 7.26-7.31 (10H, m), 7.39 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.67-7.84 (4H, m), 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

#### 実施例 5 7 : ブロモ亜鉛酢酸 n-プロピル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 4.18 g (0.064 グラム原子) に THF 16 ml、クロロトリメチルシラン 0.24 ml (1.92 mmol) を加えた。23~25℃で30分攪拌した。23~36℃でブロモ酢酸 n-プロピル 4.14 ml (32 mmol) の THF 40 ml 溶液を滴下した。25~35℃で30分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.530 M のブロモ亜鉛酢酸 n-プロピル テトラヒドロフラン溶液を 60 ml 得た。

#### 実施例 5 8 : n-プロピル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノートの製造

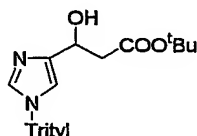


アルゴン雰囲気下、3～4℃で実施例57で得られたプロモ亜鉛酢酸n-プロ  
 ピル テトラヒドロフラン溶液6.2ml (3.3mmol, 2.5当量) に (+)  
 シンコニン0.49g (1.66mmol, 1.25当量) を加えた。4  
 5 ～6℃でピリジン0.43ml (5.32mmol, 4当量) を滴下した。3～  
 5℃で20分撹拌した。-41～-35℃でN-メチル-6-[(1-トリチル  
 -1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド0.69g (  
 1.32mmol) のTHF6.9ml溶液を滴下した。-43～-41℃で1  
 時間撹拌した。-43～-36℃で実施例57で得られたプロモ亜鉛酢酸n-プ  
 10 ロピル テトラヒドロフラン溶液2.5ml (1.32mmol, 1当量) を滴  
 下し、-43～-37℃で2時間撹拌した。0℃以下で1N塩酸水溶液10ml  
 を滴下、酢酸エチル30mlで希釈後、分液した。有機層を1N塩酸水溶液5ml  
 (×3)、水5ml、飽和重曹水5ml (×2)、飽和食塩水5ml (×2)  
 で順次洗浄した。洗浄後、減圧濃縮後、IPE2mlを加え、結晶をほぐし、濾  
 15 取し、IPE1ml (×2) で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (4  
 0℃) してn-プロピル (3S)-3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルア  
 ミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾー  
 ル-4-イル)プロパノートを0.73g得た (収率89%、鏡像体過剰率9  
 6.0% ee)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.66 (3H, t, J=7.4Hz), 1  
 .28-1.39 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 3.  
 33 (2H, q, J=7.2Hz), 3.79 (2H, t, J=6.5Hz),  
 5.99 (1H, br s), 6.88 (1H, s), 7.05-7.08 (6H  
 , m), 7.83-7.43 (9H, m), 7.70-7.73 (1H, m),  
 25 7.87-7.96 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.36 (1H, s  
 ), 8.56 (1H, d, J=4.6Hz)。

実施例 59 : ブロモ亜鉛酢酸 tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 5.2 g (0.08 グラム原子) に THF 20 ml、クロトリメチルシラン 0.5 ml (3.9 mmol) を加えた。23~25℃で20分撹拌した。24~42℃でブロモ酢酸 tert-ブチル 5.9 ml (0.04 mol) の THF 50 ml 溶液を滴下した。42~45℃で20分撹拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.52 M のブロモ亜鉛酢酸 tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液を 76 ml 得た。

実施例 60 : tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノエートの製造

アルゴン雰囲気下、5~9℃で1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド 1 g (2.96 mmol) の THF 10 ml 溶液に実施例 59 で得られたブロモ亜鉛酢酸 tert-ブチル テトラヒドロフラン溶液 8.5 ml (4.43 mmol, 1.5 当量) を滴下した。2~5℃で3時間30分撹拌した。20℃以下で1N塩酸水溶液 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 15 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5 ml、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を IPE 7 ml でほぐし、濾取し、IPE 7 ml で洗浄した。洗浄後、恒量になるまで真空乾燥 (40℃) して目的物を 1.15 g 得た (収率 86%)。

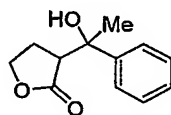
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.42 (9H, s), 2.70–2.85 (2H, m), 3.52 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 5.03–5.09 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.09–7.15 (6H, m), 7.30–7.38 (10H, m) .

実施例 61 : 2-ブロモ亜鉛-γ-ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液の

## 製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 10.45 g (0.16 グラム原子) にテトラヒドロフラン 40 ml、クロトリメチルシラン 1 ml (0.96 mmol) を加え、23~25℃で20分攪拌した。24~35℃で2-ブromo-γ-ブチロラクトン 7.4 ml (0.08 mmol) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した。28~35℃で20分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.539 M の 2-ブromo-γ-ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液を 148 ml 得た。

### 10 実施例 62 : 3-(1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ジヒドロフラン-2-(3H)-オンの製造

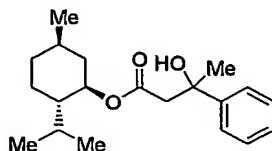


アルゴン雰囲気下、6~8℃でアセトフェノン 1.25 ml (10.7 mmol) の THF 10 ml 溶液に実施例 61 で得られた 2-ブromo-γ-ブチロラクトン テトラヒドロフラン溶液 39.7 ml (4.43 mmol, 1.5 当量) を滴下した。4~6℃で4時間攪拌した。20℃以下で 1 N 塩酸水溶液 15 ml を滴下した後、酢酸エチル 50 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 10 ml、水 10 ml、飽和重曹水 20 ml、15 ml、10 ml、飽和食塩水 10 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製 (展開溶媒 ; 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 3, 1 / 2, 1 / 1) して目的物を 1.88 g 得た (NMR 収率 62.5% ; 内部標準ジオキサン)。結晶として目的物 0.92 g を得た (収率 42%)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.38 (3H, s), 1.97-2.13 (2H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 7.24-7.44 (5H, m).

実施例 6 3 : ブロモ亜鉛酢酸 (一) - メンチル テトラヒドロフラン溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 5.23 g (0.08 グラム原子) にテトラヒドロフラン 20 ml、クロトリメチルシラン 0.5 ml (0.48 mmol) を加え、22℃で20分撹拌した。22～35℃でブロモ酢酸 (一) - メンチル 1.09 g (0.04 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下した。25～33℃で30分撹拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.491 M のブロモ亜鉛酢酸 (一) - メンチル テトラヒドロフラン溶液を 80 ml 得た。

実施例 6 4 : (1R, 2S, 5R) - 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 3-ヒドロキシー-3-フェニルブタノエートの製造

アルゴン雰囲気下、5～7℃でアセトフェノン 0.58 ml (5 mmol) の THF 3 ml 溶液に実施例 6 3 で得られたブロモ亜鉛酢酸 (一) - メンチル テトラヒドロフラン溶液 20.4 ml (20 mmol, 2 当量) を滴下した。3～7℃で4時間撹拌した。20℃以下で1 N 塩酸水溶液 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 20 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N 塩酸水溶液 5 ml、水 5 ml、飽和重曹水 10 ml、5 ml、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラム精製 (展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5、1/3) して目的物を1.69 g 得た (NMR 収率 92%; 内部標準ジオキサン)。n-ヘキサンで再結晶して目的物 0.74 g を得た (収率 47%)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.67–0.96 (10H, m), 1.34–1.86 (9H, m), 2.87 (2H, dd,  $J=61.9, 15.6$  Hz), 4.53–4.65 (2H, m), 7.21–7.33 (3H, m), 7.43–7.45 (2H, m).

実施例 6 5 : ブロモ亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 19.6 g (0.3 グラム原子) にシクロペンチルメチルエーテル 38 ml、クロロトリメチルシラン 1.9 ml (15 mmol) を加え、20 分間攪拌した。30~40℃でブromo酢酸エチル 16.6 ml (0.15 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル 94 ml 溶液を 40 分間で滴下した。同温で 30 分間攪拌分攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 1.0 M のブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を 150 ml 得た。

実施例 66 : エチル (3S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - { 6 - [ (メチルアミノ) カルボニル ] - 2 - ナフチル } - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノートの製造

実施例 65 で得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液 75.0 ml (75.0 mmol) を -15~-5℃で THF 100 ml に滴下した。-15~-5℃でシンコニン 11.0 g (37.5 mmol) を加え、ピリジン 9.7 ml (120 mmol) を滴下、20 分間攪拌した。-15~-5℃で N-メチル - 6 - [ (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) カルボニル ] - 2 - ナフトアミド 15.6 g (30.0 mmol) を一括添加し THF 25 ml で洗い込み、同温度で 1 時間攪拌した。-15~-5℃で実施例 65 で得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液 30.0 ml (30.0 mmol) を 40 分間で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。-15~10℃で酢酸エチル 420 ml、1 N 塩酸 210 ml を順に滴下し 15~25℃で 30 分間攪拌した。有機層を 1 N 塩酸 210 ml で洗浄し、さらに水 210 ml (×3)、飽和重曹水 210 ml (×2)、水 210 ml で洗浄した。洗浄後、有機層を加熱減圧下 (内温 20~40℃) 約 50 ml まで減圧濃縮した。酢酸エチル 50 ml を加え再濃縮操作を 2 回行った。残渣に酢酸エチル 50 ml を加え室温で 1 時間攪拌後、IPE 50 ml を加え室温で攪拌した。0~10℃で 1 時間攪拌後、結晶を濾取し、IPE 16 ml (×2) で洗浄、乾燥しエチル (3S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - { 6 - [ (メチルアミノ) カルボニル ] - 2 - ナフチル } - 3 - (1 - トリチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパノ



アートを17.0 g得た(収率93%、鏡像体過剰率94.3% ee)。

$^1\text{H}$  NMRは実施例44で得られた化合物と一致した。

実施例67：ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の製造

- 5        アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末10.45 g (0.16グラム原子)に2-メチルテトラヒドロフラン40 ml、クロロトリメチルシラン1 ml (0.96 mmol)を加え、23~25℃で20分撹拌した。24~35℃でブromo酢酸エチル8.85 ml (0.08 mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン100 ml溶液を滴下した。27~35℃で20分撹拌した。25℃まで自然冷却して、約
- 10        0.535 Mのブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を150 ml得た。

実施例68：エチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートの製造

- 15        アルゴン雰囲気下、5~8℃で1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド1 g (2.96 mmol)のTHF 10 ml溶液に実施例67で得られたブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液8.3 ml (4.43 mmol, 1.5当量)を滴下した。3~6℃で2時間20分撹拌した。20~25℃で1時間15分撹拌した。20℃以下で1 N塩酸水溶液10 mlを
- 20        滴下した後、酢酸エチル15 mlで希釈し、次いで、分液した。有機層を1 N塩酸水溶液5 ml (×2)、水5 ml、飽和重曹水5 ml (×2)、飽和食塩水5 ml (×2)で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 5 mlで再結晶して目的物を1.04 g得た(収率83%)。
- 25         $^1\text{H}$  NMRは実施例46で得られた化合物と一致した。

実施例69：ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液の製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末4.18 g (0.064グラム原子)にDME 30 ml、クロロトリメチルシラン0.41 ml (3.20 mmol)を加え、2

0分間攪拌した。30～40℃でブromo酢酸エチル3.54ml (32.0mmol)のDME26ml溶液を40分間で滴下した。同温で30分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.533Mのブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を60ml得た。

5

実施例70：ブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液を用いた不斉リフォマツキー反応

アルゴン雰囲気下、実施例69で得られたブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液2.34ml (1.25mmol)を0～5℃でTHF2.0mlに滴下した。0～5℃でシンコニン184mg (0.625mmol)を加え、ピリジン162μl (2.00mmol)を滴下、20分間攪拌した。0～5℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミド261mg (0.500mmol)を一括添加し同温度で1時間攪拌した。0～5℃で実施例69で得られたブromo亜鉛酢酸エチル DME溶液0.938ml (0.500mmol)を滴下し、同温度で1時間攪拌後、HPLC分析した(反応収率>99%, 鏡像体過剰率91.0%ee)。

10

15

実施例71：ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ((BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)<sub>2</sub>)の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末26.1g (0.4グラム原子)にTHF100ml、クロロトリメチルシラン2.5ml (19.7mmol)を加え、20～25℃で30分攪拌した。20～35℃でブromo酢酸エチル22.2ml (0.2mol)のTHF250ml溶液を滴下した。20～35℃で1時間攪拌後、25℃まで自然冷却した。窒素雰囲気下で濾過により亜鉛を除去し、THF50mlで洗浄した。濾液を室温で30分、0～5℃で1時間攪拌した(結晶析出)。1晩冷蔵保存した。窒素雰囲気下、結晶を濾取し、窒素で加圧濾過して、液切れするまで乾燥させ、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶を35.3g得た。

20

25

得られたブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶 ((BrZnCH<sub>2</sub>COOEt·THF)

2) を窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0～5℃および20～25℃にて保存した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  の調製直後、調製してから30日後、60日後および180日後に、この結晶の<sup>1</sup>H NMRを測定し、ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶と分解で生成する酢酸エチルの比率により安定性を評価した。(表4)。

表4：ブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  の安定性

保存温度 (°C)	保存日数 (日)	$(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$ / 酢酸エチル (%)
20～25℃	0	89
	30	73
0～5℃	0	89
	30	89
	60	87
	180	93

表4から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチル・THF二核錯体結晶  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOEt} \cdot \text{THF})_2$  は、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、6月後も目立った分解はみられなかった。

#### 実施例72：ブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液の安定性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末20.9g (0.33グラム原子) にテトラヒドロフラン80ml、クロロトリメチルシラン2.0ml (16mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。25～35℃でブromo酢酸エチル17.7ml (0.16mol) のテトラヒドロフラン200ml溶液を滴下した。25～35℃で30分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約0.535Mのブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を300ml得た。

得られたブromo亜鉛酢酸エチル テトラヒドロフラン溶液を不活性ガス中で密閉保存した後N, N-ジイソプロピル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-{6-[(ジイソプロピルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパノアートへの反応率を測定した。操作はN, N-ジイソプロピル-6-[(1-トリチル-1

H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフトアミド1.55g (2.55mmol)をTHF 9mlに溶解し、-42℃でブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液5ml (2.55mmol)を滴下し、-48~-42℃で反応が終了まで攪拌、HPLC分析により、安定性を評価した(表5)。反応率は、HPLCの面積百分率から換算した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフランの調製直後、調製してから30日後および60日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0~5℃および20~25℃にて保存した。

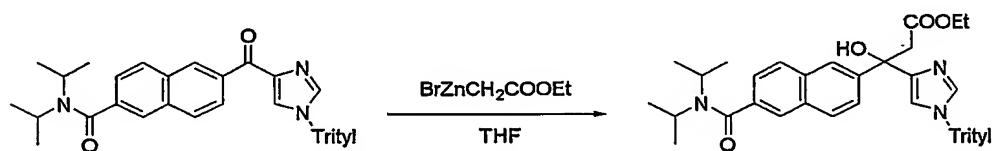


表5：ブromo亜鉛酢酸エチルテトラヒドロフラン溶液の安定性

保存温度 (℃)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20~25℃	0	83
	30	17
	60	0
0~5℃	0	83
	30	76
	60	76

HPLC分析条件

カラム：L-カラム

移動相：0.05M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 水溶液：アセトニトリル=30：70

流速：1.0ml/min

検出：UV (254nm)

表5から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチルのTHF溶液は、不活性ガス雰囲気下、0~5℃にて保存すれば、2月後にも高い反応率(76%)を示し、目立った分解は見られなかった。

実施例73：ブromo亜鉛酢酸エチルシクロペンチルメチルエーテル溶液の安定

性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 5.23 g (0.08 グラム原子) にシクロペンチルメチルエーテル 40 ml、クロトリメチルシラン 0.51 ml (4 mmol) を加え、20 分間攪拌した。30~40℃でブromo酢酸エチル 4.42 ml (35 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル 35 ml 溶液を滴下した。同温で 30 分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.5 M のブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を 80 ml 得た。得られたブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液を不活性ガス中で密閉保存した後 N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル]-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ) カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートへの反応率を測定した。操作は N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル]-2-ナフトアミド 261 mg (0.5 mmol) を THF 5 ml に溶解し、0~5℃でブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液 1 ml (0.5 mmol) を滴下し、20~25℃で 1 時間攪拌後、HPLC 分析により、安定性を評価した (表 6)。反応率は、HPLC の面積百分率から換算した。

上記ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の調製直後、調製してから 7 日後および 30 日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で 0~5℃および 20~25℃にて保存した。

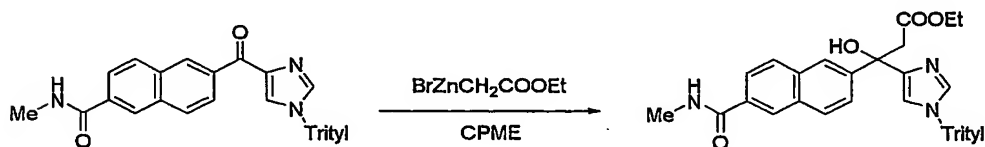


表 6 : プロモ亜鉛酢酸エチル シクロペンチルメチルエーテル溶液の安定性

保存温度 (°C)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20~25°C	0	94
	7	87
	30	18
0~5°C	0	94
	7	94
	30	89

HPLC分析条件

カラム : Chiralcel OD-RH

移動相 : 0.05Mヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液 : アセトニトリル = 5

5 5 : 45

流速 : 1.0 ml/min

検出 : UV (254 nm)

10 表 6 から分かるように、本発明の方法により調製されたプロモ亜鉛酢酸エチルのシクロペンチルメチルエーテル溶液は、不活性ガス雰囲気下、0~5°Cにて保存すれば、1月後にも高い反応率 (89%) を示した。

#### 実施例 74 : プロモ亜鉛酢酸エチル DME 溶液の安定性

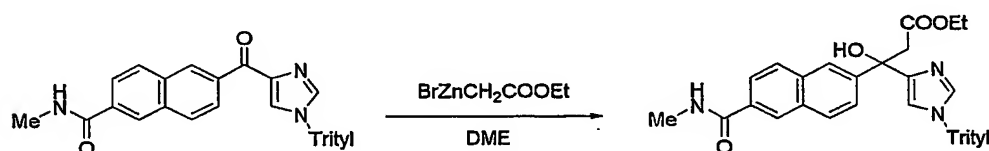
15 アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 4.18 g (0.064 グラム原子) に DME 30 ml、クロロトリメチルシラン 0.41 ml (3.20 mmol) を加え、20 分間攪拌した。30~40°C でプロモ酢酸エチル 3.54 ml (32.0 mmol) の DME 26 ml 溶液を 40 分間で滴下した。同温で 30 分間攪拌した。25°C まで自然冷却して、約 0.533 M のプロモ亜鉛酢酸エチル DME 溶液を 60 ml 得た。プロモ亜鉛酢酸エチル DME 溶液を不活性ガス中で密閉保存した後 N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル]-2-ナフトアミドと反応させ、エチル 3-ヒドロキシ-3-{6-[(メチルアミノ) カルボニル]-2-ナフチル}-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノアートへの反応率を測定した。操作は N-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル

20

〕－２－ナフトアミド 261 mg (0.5 mmol) を THF 5 ml に溶解し、  
0～5℃でブromo亜鉛酢酸エチル DME 溶液 0.938 ml (0.5 mmol)  
) を滴下し、20～25℃で1時間攪拌後、HPLC 分析により、安定性を評価  
した(表7)。反応率は、HPLC の面積百分率から換算した。

- 5 上記ブromo亜鉛酢酸エチル DME 溶液の調製直後、調製してから10日後お  
よび30日後に、この反応を行った。

ブromo亜鉛酢酸エチル DME 溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で0～5℃お  
よび20～25℃にて保存した。



10

表7：ブromo亜鉛酢酸エチル DME 溶液の安定性

保存温度 (℃)	保存日数 (日)	反応率 (%)
20～25℃	0	90
	10	55
	30	0
0～5℃	0	90
	10	84
	30	68

HPLC 分析条件

カラム：Chiralcel OD-RH

移動相：0.05 M ヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液：アセトニトリル＝5  
5：45

15 流速：1.0 ml/min

検出：UV (254 nm)

表7から分かるように、本発明の方法により調製されたブromo亜鉛酢酸エチル  
のDME 溶液は、不活性ガス雰囲気下、0～5℃にて保存すれば、10日後にも  
高い反応率(84%)を示した。

20

実施例75：ブromo亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の安定

性

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末 10.45 g (0.16 グラム原子) に 2-メチルテトラヒドロフラン 40 ml、クロロトリメチルシラン 1 ml (0.96 mmol) を加え、23～25℃で 20 分間攪拌した。24～35℃で ブロモ酢酸エチル 8.85 ml (0.08 mmol) の 2-メチルテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した。27～35℃で 20 分間攪拌した。25℃まで自然冷却して、約 0.5 M ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を 150 ml 得た。得られた ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液を不活性ガス中で密閉保存した後 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドと反応させ、エチル 3-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロパノートを単離して ブロモ亜鉛酢酸エチルの残存量を求めた。操作は 1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド 1 g (2.96 mmol) を THF 10 ml に溶解し、0～5℃で ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液 8.3 ml (4.34 mmol) を滴下し、20～25℃で 1 時間 15 分攪拌した。20℃以下で 1 N 塩酸水溶液 10 ml を滴下した後、酢酸エチル 15 ml で希釈し、次いで、分液した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 5 ml (×2)、水 5 ml、飽和重曹水 5 ml (×2)、飽和食塩水 5 ml (×2) で順次洗浄した。洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、IPE 5 ml で再結晶して目的物を得、安定性を評価した (表 8)。

上記 ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の調製直後、および調製してから 30 日後に、この反応を行った。

ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液は、窒素雰囲気下、冷蔵庫内で 0～5℃にて保存した。

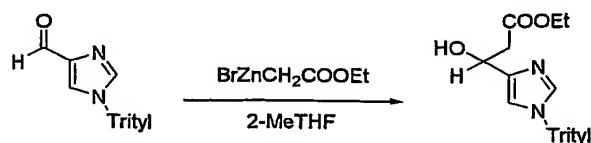




表 8 : ブロモ亜鉛酢酸エチル 2-メチルテトラヒドロフラン溶液の安定性

保存温度 (°C)	保存日数 (日)	単離収率 (%)
0 ~ 5 °C	0	83
	30	80

表 8 から分かるように、本発明の方法により調製されたブロモ亜鉛酢酸エチルの 2-メチルテトラヒドロフラン溶液は、不活性ガス雰囲気下、0 ~ 5 °C にて保存すれば、1 月後にも高い反応性 (80 %) を示した。

#### 産業上の利用の可能性

以上記載したごとく、本発明によれば上記一般式 (I) で表されるステロイド C<sub>17, 20</sub> リアゼ阻害剤およびその製造中間体を工業的に有利な方法で得ることができ非常に有用である。

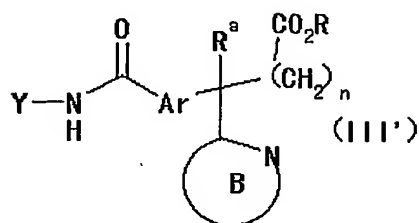
さらに、本発明により、非常に安定な形態のリフォルマツキー試薬を提供することが可能になった。

すなわち、本発明は、THF が配位したリフォルマツキー試薬の結晶 ((BrZnCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · THF)<sub>2</sub>) を提供する。この結晶形態のリフォルマツキー試薬は、0 ~ 5 °C のごとき低温で保存することによって、少なくとも 6 月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能である。

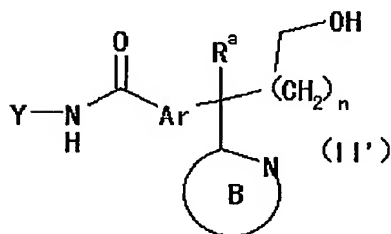
また、本発明は、リフォルマツキー試薬 (BrZnCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) の THF、1, 2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液を提供する。この溶液形態のリフォルマツキー試薬は、0 ~ 5 °C 程度の低温で保存することによって、少なくとも 1 月以上は製造上実質的に問題なく試薬として用いることが可能である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I I I')

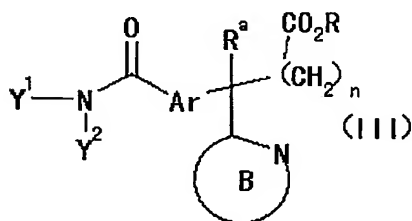


〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Yは水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を還元することを特徴とする、一般式 (I I')

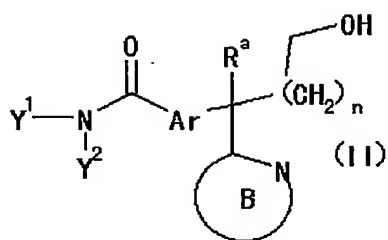


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

## 2. 一般式 (I I I)

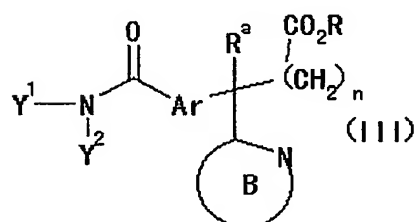


〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I I)

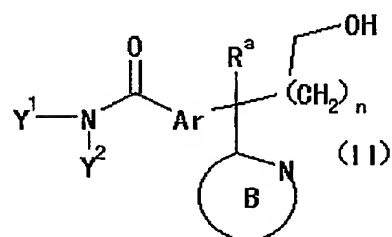


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

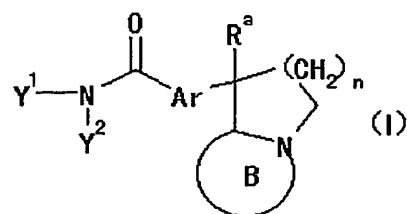
5            3.    一般式 (III)



〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I)



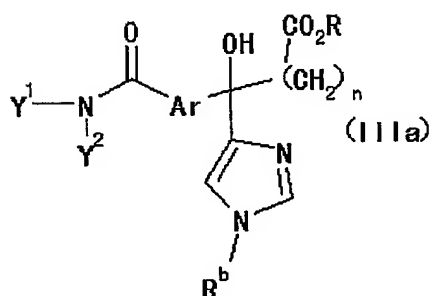
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I)



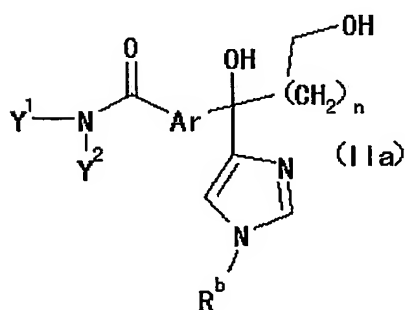
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

4. 環Bが置換基を有していてもよく、式中で表される窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい複素環である請求項1ないし3の製造方法。

5. 一般式 (I I I a)

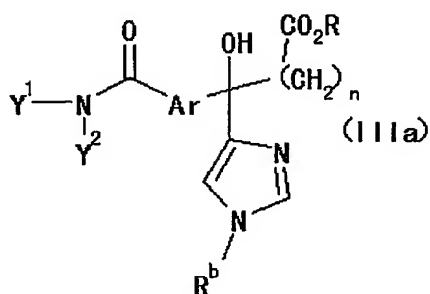


〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I I a)

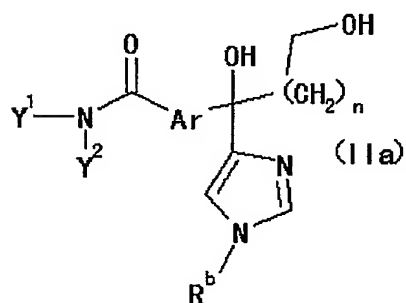


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

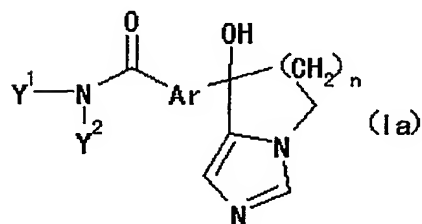
6. 一般式 (I I I a)



〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I I a)

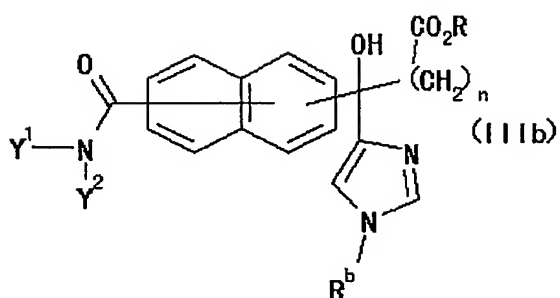


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I I a) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I a)

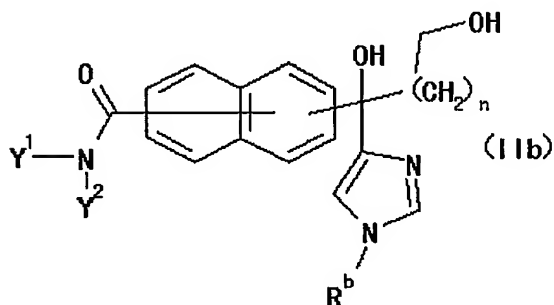


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

## 7. 一般式 (I I I b)

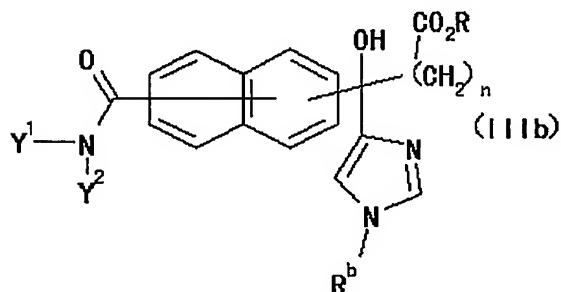


〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIIb)



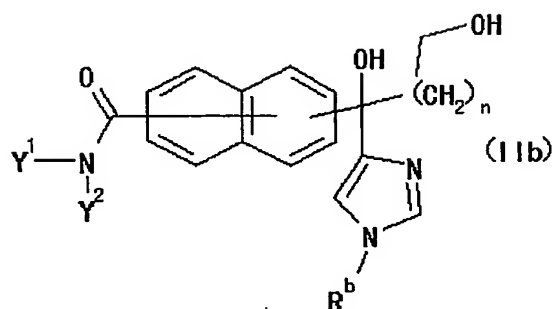
〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

#### 8. 一般式 (IIIIb)

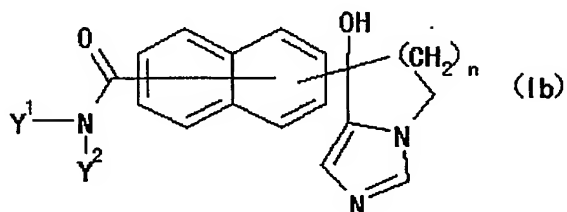


〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、

元し、一般式 (I I b)



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (I I b) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I b)



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

9. 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である請求項 2 項記載の製造方法。

10. アルカリ金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 9 記載の製造方法。

11. 金属ハロゲン化物がハロゲン化カルシウムである請求項 2 項記載の製造方法。

12. ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである請求項 11 記載の製造方法。

1 3. 還元反応において溶媒としてエーテルとアルコールを用いる請求項 1 または 2 記載の製造方法。

1 4. エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする請求項 1 3 記載の製造方法。

1 5. エーテルが環式エーテルであり、アルコールが  $C_{1-6}$  アルコールである請求項 1 3 または 1 4 記載の製造方法。

1 6. 環式エーテルがテトラヒドロフランであり、 $C_{1-6}$  アルコールがエタノールまたはメタノールである請求項 1 5 記載の製造方法。

1 7. 金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテル—アルコール溶媒中で、1) エステル化されたカルボキシル基および 2) N—無置換アミド基または N—置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元することを特徴とする 1 級アルコールの製造方法。

1 8. エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする請求項 1 7 記載の製造方法。

1 9. 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である請求項 1 7 記載の製造方法。

2 0. ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである請求項 1 7 記載の製造方法。

2 1. 金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテルがテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールである請求項 1 7 記載の製造方法。

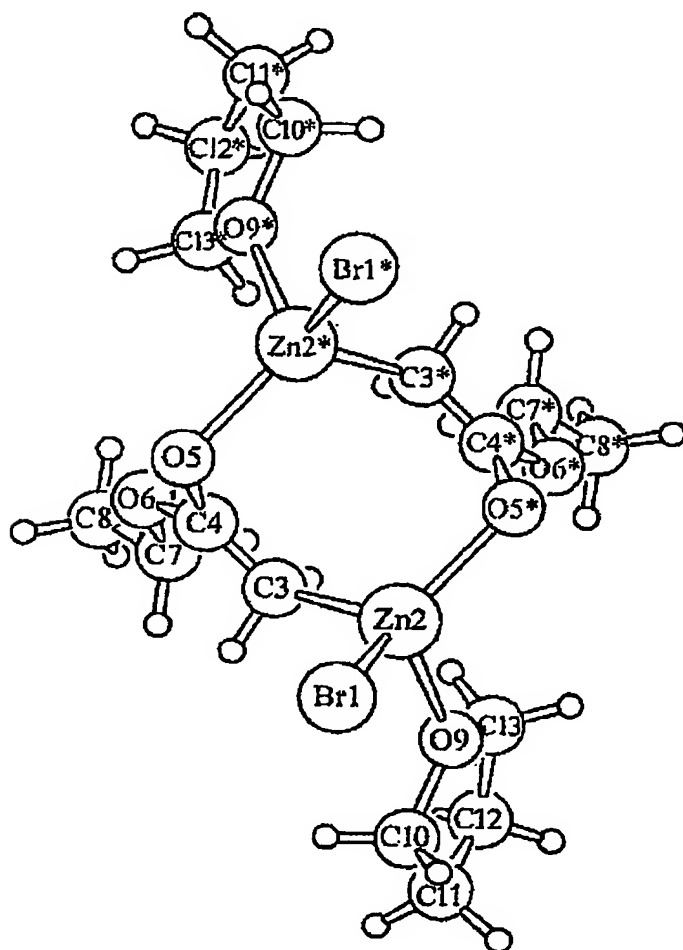


22. テトラヒドロフラン (THF) が配位したブromo亜鉛酢酸エチルの結晶。

23.  $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$  で表される請求項22記載の化合物の結晶。

24. IRにより、2983、2897、1589、1446、1371、1286、1070、1022、858および769 ( $\text{cm}^{-1}$ ) にピークを示す請求項22記載の化合物の結晶。

25. X線結晶構造解析により決定された構造：



を有し、該構造において、Br (1) - Zn (2) の結合長が2.334 Å、Zn (2) - C (3) の結合長が1.996 Å、Zn (2) - O (5) の結合長が

2. 0 2 9 Å、Zn (2) - O (9) の結合長が 2. 0 4 9 Å、C (3) - C (4) の結合長が 1. 2 1 Å、C (4) - O (5) の結合長が 1. 4 7 Å、C (4) - O (6) の結合長が 1. 3 3 Å、O (6) - C (7) の結合長が 1. 4 6 Å、C (7) - C (8) の結合長が 1. 4 1 Å、O (9) - C (10) の結合長が 1. 4 2 Å、C (9) - C (13) の結合長が 1. 4 2 Å、C (10) - C (11) の結合長が 1. 4 9 Å、C (11) - C (12) の結合長が 1. 3 7 Å、および C (12) - C (13) の結合長が 1. 4 2 Åであって; Br (1) - Zn (2) - C (3) の結合角が 112. 4°、Br (1) - Zn (2) - O (5) の結合角が 122. 5°、Br (1) - Zn (2) - O (9) の結合角が 105. 0°、C (3) - Zn (2) - O (5) の結合角が 109. 9°、C (3) - Zn (2) - O (9) の結合角が 91. 3°、O (5) - Zn (2) - O (9) の結合角が 111. 2°、Zn (2) - C (3) - C (4) の結合角が 129. 6°、C (3) - C (4) - O (5) の結合角が 125°、C (3) - C (4) - O (6) の結合角が 120. 6°、O (5) - C (4) - O (6) の結合角が 113°、Zn (2) - O (5) - C (4) の結合角が 108. 1°、C (4) - O (6) - C (7) の結合角が 116°、O (6) - C (7) - C (8) の結合角が 111°、Zn (2) - O (9) - C (10) の結合角が 122. 6°、Zn (2) - O (9) - C (13) の結合角が 122. 8°、C (10) - O (9) - C (13) の結合角が 109. 7°、O (9) - C (10) - C (11) の結合角が 104°、C (10) - C (11) - C (12) の結合角が 108°、C (11) - C (12) - C (13) の結合角が 109°、および O (9) - C (13) - C (12) の結合角が 106°である請求項 22 記載の結晶。

26. Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表される化合物とテトラヒドロフラン (THF) とを反応させることを特徴とする (Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · THF)<sub>2</sub>で表される化合物の結晶の製造方法。

27. Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で表される化合物をテトラヒドロフラン (THF) に溶解させ、次いで、(Br Zn CH<sub>2</sub> COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> · THF)<sub>2</sub>で表さ

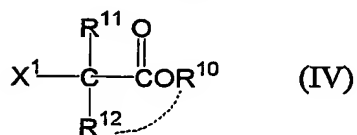
れる化合物の結晶を晶出させる請求項 26 記載の製造方法。

28.  $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  で表される化合物を 1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルに溶解させ、該溶液にテトラヒドロフラン (THF) を添加し、次いで、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$  で表される化合物の結晶を晶出させる請求項 26 記載の製造方法。

29.  $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  で表される化合物を 2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよびシクロペンチルメチルエーテルよりなる群から選択される 1 の有機溶媒中、または、2 以上のそれらの有機溶媒の組合せからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で、該  $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  で表される化合物に対して過剰量の亜鉛と反応させ、次いで、該溶液に THF を添加し、次いで、 $(\text{BrZnCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \cdot \text{THF})_2$  で表される化合物の結晶を晶出させる請求項 26 記載の製造方法。

30. 請求項 26 記載の製造方法で得られる化合物の結晶。

31. 一般式 (IV) :



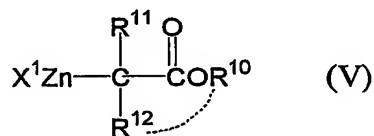
[式中、 $\text{X}^1$  は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $\text{R}^{10}$  はエステル残基を表すか；または

$\text{R}^{11}$  は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置

換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $R^{10}$ および $R^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒にあって置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を2-メチルーテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランよりなる群から選択される1の有機溶媒中、または、2以上のそれら有機溶媒の組合わせからなる混合溶媒中、活性化剤の存在下で亜鉛と反応させ、ここに、亜鉛は一般式(I V)で表される化合物に対して過剰量存在することを特徴とする一般式(V) :



[式中、 $X^1$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は上記定義と同じ。]

で表される化合物の製造方法。

32. 一般式(I V)で表される化合物1モル量に対して、1グラム原子より多く50グラム原子以下の量の亜鉛が存在する請求項31記載の製造方法。

33.  $R^{10}$ がメチル基またはエチル基である請求項31記載の製造方法。

34. 溶媒がシクロペンチルメチルエーテルである請求項31記載の製造方法。

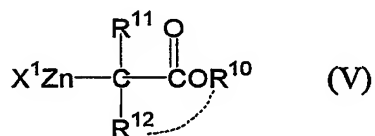
35. 溶媒がテトラヒドロフランである請求項31記載の製造方法。

36. 活性化剤がハロゲン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、1,2-ジハロゲンエタン、ハロゲンアルキルシランおよびモレキュラーシーブよりなる群から選択され、ここに、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素である請求項31記載の製造方法。

37. 活性化剤がハロゲンアルキルシランである請求項36記載の製造方法。

38. 活性化剤がクロロトリメチルシランである請求項37記載の製造方法。

5 39. 一般式 (V) :



[式中、X<sup>1</sup>は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

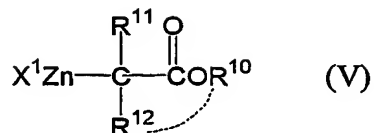
R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R<sup>10</sup>はエステル残基を表すか；または

R<sup>11</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、R<sup>10</sup>およびR<sup>12</sup>はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物の1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液。

40. ブロモ亜鉛酢酸エチルの1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテル溶液。

41. 1,2-ジメトキシエタンまたはシクロペンチルメチルエーテルを用いて、一般式 (V) :



[式中、 $\text{X}^1$ は臭素原子またはヨウ素原子を表し；および

$\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $\text{R}^{10}$ はエステル残基を表すか；または

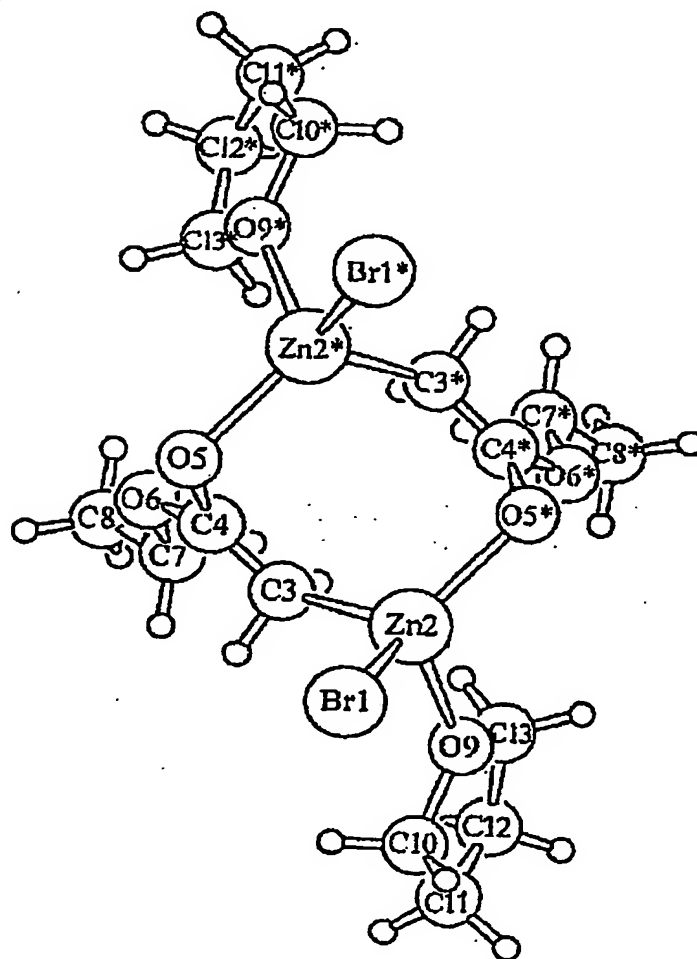
$\text{R}^{11}$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{12}$ はそれらが結合する原子と一緒に置換基を有していてもよいラクトン環を形成する。]

で表される化合物を安定化する方法。

42. リフォルマツキー反応で化合物を製造する工程における、請求項22記載の化合物の結晶の使用。

図 1

リフォルマツキー試薬のX線結晶構造解析結果



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

JP03/00092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/64, 497/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/64, 497/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/078727 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 December, 2000 (28.12.00), & EP 1193258 A & JP 2001-64264 A	1-42
A	JP 2000-239202 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 05 September, 2000 (05.09.00), (Family: none)	1-42
A	JP 11-302287 A (Kaneka Corp.), 02 November, 1999 (02.11.99), (Family: none)	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 March, 2003 (05.03.03)

Date of mailing of the international search report  
18 March, 2003 (18.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D233/64, 497/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D233/64, 497/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/078727 A (武田薬品工業株式会社), 2000. 12. 28 & EP 1193258 A & JP 2001-64264 A	1-42
A	JP 2000-239202 A (住友化学工業株式会社), 2000. 09. 05 (ファミリーなし)	1-42
A	JP 11-302287 A (鐘淵化学工業株式会社), 1999. 11. 02 (ファミリーなし)	1-42

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 03. 03

国際調査報告の発送日

18.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

4 P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492